

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2001-11047
(P2001-11047A)

(43) 公開日 平成13年1月16日 (2001.1.16)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	ページ数 (参考)
C 0 7 D 209/08		C 0 7 D 209/08	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/00	6 1 1	A 6 1 K 31/00	6 1 1 C 4 C 0 8 6
	6 2 9		6 2 9 4 C 2 0 4
	6 4 3		6 4 3 D
	6 0 7		6 0 7
31/40		31/40	
審査請求 未請求 請求項の数13 O L (全 25 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願平11-182034
(22) 出願日 平成11年6月28日 (1999.6.28)

(71) 出願人 000226404
日研化学株式会社
東京都中央区築地5丁目4番14号
(72) 発明者 稲 真嗣
埼玉県大宮市北袋町1-346 日研化学株
式会社大宮研究所内
(72) 発明者 秋山 敏彦
埼玉県大宮市北袋町1-346 日研化学株
式会社大宮研究所内
(74) 代理人 100096219
弁理士 今村 正純 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ホスホジエステラーゼ阻害剤

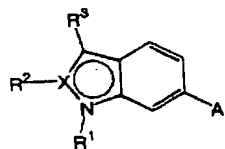
(57) 【要約】

【課題】 ホスホジエステラーゼIVが関与する疾患の治療剤として有用な化合物を提供する。

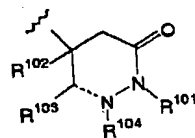
【解決手段】 式 (I) (R¹及びR²は水素原子、アルキル基、アルケニル基など、R³は水素原子、アルキル基、アルケニル基など、Aは(A1)で表わされる基 (R¹⁰¹は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アリ

ール基など、R¹⁰²及びR¹⁰³は水素原子、アルキル基、フェニル基など、点線は単結合または二重結合を示し、単結合の場合にはR¹⁰⁴は水素原子又はアルキル基を示す) など、Xは炭素原子又は窒素原子) で表される化合物又はその塩。

【化1】



(I)

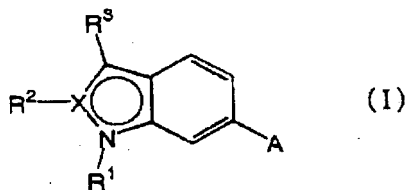


(A1)

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式 (I) :

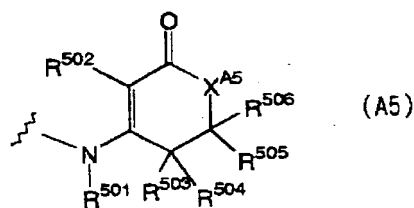
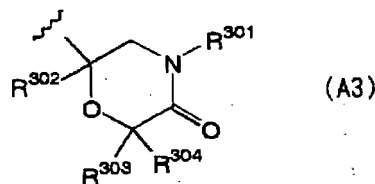
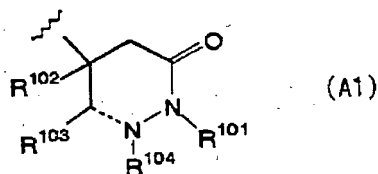
【化1】



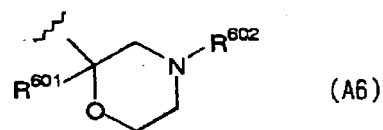
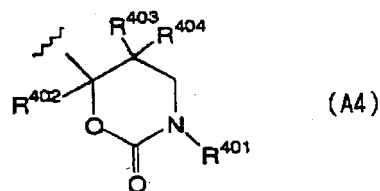
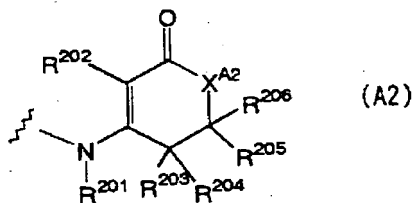
〔式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立に水素原子、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_8$ のアルキル基、置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ のアルケニル基、置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ のアルキニル基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基（酸素原子、窒素原子、及び硫

黄原子からなる群から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有していてもよい）、架橋ポリシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよい縮合多環式基を示し（ただし、 X が窒素原子の場合には、 R^1 及び R^2 が結合する窒素原子のどちらか一方は置換基を有しない窒素原子を示す）； R^3 は水素原子、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_7$ のアルキル基、置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ のアルケニル基、置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ のアルキニル基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよいアリール基（酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有していてもよい）を示し； A は下記一般式：

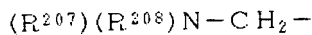
【化2】



〔式 (A1) 中、 R^{101} は水素原子、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基（酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれる1個以上のヘテロ原子を含有していてもよい）を示し、 R^{102} 及び R^{103} はそれぞれ独立に水素原子、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよい単環式アリール基（酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれる1個以上のヘテロ原子を含有する）を示し、点線は単結合または二重結合を示し、ただし、点線が単結合を示す場合、 R^{104} は水素原子又は置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$

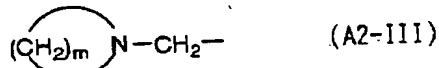


のアルキル基を示し；式 (A2) 中、 R^{201} は水素原子、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよいアシル基を表し、 R^{202} は水素原子、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基、ハロゲン原子、下記一般式 (A2-II) :



〔式中、 R^{207} 及び R^{208} はそれぞれ独立に $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を示す〕で表される基、又は下記一般式 (A2-II) :

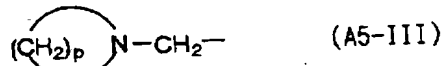
【化3】



(上記式中、 m は2~6の整数を示すが、一つの CH_2 基は酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個のヘテロ原子で置換されていてもよい)で表される基を示し、 R^{203} 、 R^{204} 、 R^{205} 、及び R^{206} はそれぞれ独立に水素原子、置換基を有していてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルキル基、又は置換基を有していてもよいフェニル基を示し、 X^{A2} は $-(\text{CH}_2)_n-$ (n は0~2の整数を示す)で表される基又は $-\text{N}(\text{R}^{209})-$ (R^{209} は水素原子又は置換基を有していてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルキル基を示す)で表される基を示し;式(A3)中、 R^{301} は水素原子、置換基を有していてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルキル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ のシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基(酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた少なくとも1個のヘテロ原子を含有していてもよい)、又は置換基を有していてもよいアシル基を示し、 R^{302} は水素原子、置換基を有していてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルキル基、又は置換基を有していてもよいアリール基(酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた少なくとも1個のヘテロ原子を含有していてもよい)を示し、 R^{303} 及び R^{304} はそれぞれ独立に水素原子、置換基を有していてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルキル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ のシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよいアリール基(酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた少なくとも1個のヘテロ原子を含有していてもよい)を示し;式(A4)中、 R^{401} は水素原子、置換基を有していてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルキル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ のシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基(酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた少なくとも1個のヘテロ原子を含有していてもよい)、又は置換基を有していてもよいアシル基を示し、 R^{402} は水素原子、置換基を有していてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルキル基、又は置換基を有していてもよいアリール基(酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた少なくとも1個のヘテロ原子を含有していてもよい)を示し、 R^{403} 及び R^{404} はそれぞれ独立に水素原子、置換基を有していてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルキル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ のシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよいアリール基(酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた少なくとも1個のヘテロ原子を含有していてもよい)を示し;式(A5)中、 R^{501} は水素原子、置換基を有していてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルキル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ のシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基(酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた少なくとも1個のヘテロ原子を含有していてもよい)、又は置換基を有していてもよいアシル基を示し、 R^{502} は水素原子、置換基を有していてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルキル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ のアルケニル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ のアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基(酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有していてもよい)、又は置換基を有していてもよい複素環基(酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有していてもよい)を示すか、又は R^{603} 及び R^{604} はそれらが結合する窒素原子と一緒になって単環式複素環基又は多環式複素環基を示し、 R^{605} は置換基を有していてもよい

とも1個のヘテロ原子を含有していてもよい)、又は置換基を有していてもよいアシル基を示し、 R^{502} は水素原子、置換基を有していてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルキル基、ハロゲン原子、下記一般式(A5-II): (R^{507}) (R^{508}) $\text{N}-\text{CH}_2-$ (式中、 R^{507} 及び R^{508} はそれぞれ独立に置換基を有していてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルキル基を示すか、又は R^{507} 及び R^{508} はそれらが結合する窒素原子と一緒になって単環式複素環基又は多環式複素環基を示す)で表される基、又は下記一般式(A5-III):

【化4】



(式中、 p は2~6の整数を示すが、一つの CH_2 基は酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個のヘテロ原子で置換されていてもよい)で表される基を示し、 R^{503} 、 R^{504} 、 R^{505} 、及び R^{506} はそれぞれ独立に水素原子、置換基を有していてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルキル基、又は置換基を有していてもよいフェニル基を表し、 X^{A5} は $-\text{C}(\text{R}^{509})(\text{R}^{510})_q-$ (R^{509} 及び R^{510} はそれぞれ独立に水素原子、置換基を有していてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルキル基、又は置換基を有していてもよいフェニル基を示し、 q は0~2の整数を示す)で表される基、又は $-\text{N}(\text{R}^{511})-$ (R^{511} は水素原子又は置換基を有していてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルキル基を示す)で表される基を示し;式(A6)中、 R^{601} は水素原子、置換基を有していてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルキル基、又は置換基を有していてもよいアリール基(酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有していてもよい)を示し、 R^{602} は水素原子、置換基を有していてもよいアリール基(酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有していてもよい)、又は、下記一般式(A6-II):
 $-\text{CO}-\text{OR}^{603}$ 、 $-\text{CO}-\text{NHR}^{603}$ 、 $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^{603})(\text{R}^{604})$ 、 $-\text{CS}-\text{OR}^{603}$ 、 $-\text{CS}-\text{NHR}^{603}$ 、 $-\text{CS}-\text{N}(\text{R}^{603})(\text{R}^{604})$ 、及び $-\text{CO}-\text{R}^{605}$
 (式中、 R^{603} 及び R^{604} はそれぞれ独立に水素原子、置換基を有していてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルキル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ のアルケニル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ のアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基(酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有していてもよい)、又は置換基を有していてもよい複素環基(酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有していてもよい)を示すか、又は R^{603} 及び R^{604} はそれらが結合する窒素原子と一緒になって単環式複素環基若しくは多環式複素環基を示し、 R^{605} は置換基を有していてもよい

C₁~C₆のアルキル基、置換基を有していてもよいC₂~C₆のアルケニル基、置換基を有していてもよいC₂~C₆のアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基（酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個以上のヘテロ原子を有していてもよい）を示す]で表される基からなる群から選ばれる基（A6-11）を示す]で表される基からなる群から選ばれる基を示し；Xは炭素原子又は窒素原子を示す]で表される化合物、その立体異性体、若しくはそれらの塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物。

【請求項2】 R¹及びR²がそれぞれ独立に水素原子、ブチル基、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、（1-フェニルシクロプロピル）メチル基、ベンジル基、フェネチル基、2-（1-ナフチル）エチル基、2-（2-インダニル）エチル基、rel（1R, 2R, 4S）ビスシクロ[2, 2, 1]ヘプター-2-イル基、3-テトラヒドロフリル基、又は2-インダニル基である請求項1に記載の化合物、その立体異性体、若しくはそれらの塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物。

【請求項3】 R³が水素原子、メチル基、又はエチル基である請求項1又は2に記載の化合物、その立体異性体、若しくはそれらの塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物。

【請求項4】 R¹⁰¹が水素原子、C₁~C₃のアルキル基、アリール基、又は置換基としてアリール基を有するC₁~C₂のアルキル基であり、R¹⁰²及びR¹⁰³がそれぞれ独立に水素原子、メチル基、エチル基、フェニル基、又はピリジル基である請求項1ないし3のいずれか1項に記載の化合物、その立体異性体、若しくはそれらの塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物。

【請求項5】 R²⁰¹が水素原子、メチル基、4-ピリジルメチル基、ベンジル基、又はアセチル基であり、R²⁰²が水素原子、ハロゲン原子、メチル基、エチル基、ジメチルアミノメチル基、モルホリノメチル基、又はベンジル基であり、mが0若しくは1であり、R²⁰³が水素原子、C₁~C₃アルキル基、又はベンジル基である請求項1ないし3のいずれか1項に記載の化合物、その立体異性体、若しくはそれらの塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物。

【請求項6】 R³⁰¹が水素原子、C₁~C₄のアルキル基、ハロゲン原子を置換基として有していてもよく、酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた少なくとも1個のヘテロ原子を含有していてもよいアリール基若しくはエトキシカルボニル基を置換基として有するC₁~C₃のアルキル基、又はアセチル基であり、R³⁰²が水素原子、C₁~C₃のアルキル基、又はフェニル基であり、R³⁰³及びR³⁰⁴が水素原子である請求項1ないし3のいずれか1項に記載の化合物、その立体異性

体、若しくはそれらの塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物。

【請求項7】 R⁴⁰¹が水素原子、C₁~C₄のアルキル基、ハロゲン原子を置換基として有していてもよいアリール基（酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた少なくとも1個のヘテロ原子を含有していてもよい）、酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子の中から選ばれた少なくとも1個のヘテロ原子を含有するC₄~C₆のシクロアルキル基を置換基として有するC₁~C₃のアルキル基、エトキシカルボニルメチル基若しくはベンゾイル基であり、R⁴⁰²が水素原子、C₁~C₄のアルキル基、フェニル基、チアゾリル基、チニル基又はピリジル基であり、R⁴⁰³及びR⁴⁰⁴が水素原子、メチル基又はフェニル基である請求項1ないし3のいずれか1項に記載の化合物、その立体異性体、若しくはそれらの塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物。

【請求項8】 R⁵⁰¹が水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、ベンジル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、2-キノリルメチル基、シクロペンチル基、又はアセチル基であり、R⁵⁰²が水素原子、ハロゲン原子、メチル基、エチル基、ジメチルアミノメチル基、モルホリノメチル基、又はベンジル基であり、R⁵⁰³、R⁵⁰⁴、R⁵⁰⁵、及びR⁵⁰⁶がそれぞれ独立に水素原子又はメチル基であり、pが0又は1であり、R⁵⁰⁹及びR⁵¹⁰がそれぞれ独立に水素原子若しくはメチル基であるか、又はR⁵⁰⁹が水素原子であり、R⁵¹⁰がC₁~C₃アルキル基又はベンジル基である請求項1ないし3のいずれか1項に記載の化合物、その立体異性体、若しくはそれらの塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物。

【請求項9】 R⁶⁰¹が水素原子、C₁~C₄のアルキル基、フェニル基、又はピリジル基であり、R⁶⁰²が水素原子、2-ベンゾオキサゾリル基、又は上記一般式（A6-II）[R⁶⁰³及びR⁶⁰⁴がそれぞれ独立に水素原子、メチル基、エチル基、フェニル基、ベンジル基、フェネチル基、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、2-フリルメチル基、2-チエニルメチル基、2-キノリルメチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、2-（4-メチル-5-チアゾリル）エチル基、（1-メチル-2-インドリル）メチル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシル基、2-（モルホリニル）エチル基、N-ベンジルピペリジル基、又は3-（3-ピリジル）プロピニル基である]で表される基であり、R⁶⁰⁵が α -ブチル基、シクロヘキシルメチル基、2-（3-ピリジル）ビニル基、フェニル基、ピリジル基、又はインドリル基である請求項1ないし3のいずれか1項に記載の化合物、その立体異性体、若しくはそれらの塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物。

【請求項10】 請求項1ないし9のいずれか1項に記載の化合物、その立体異性体、若しくはそれらの生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物を有効成分として含む医薬。

【請求項11】 炎症性疾患又は喘息の予防及び／又は治療に用いる請求項10に記載の医薬。

【請求項12】 ホスホジエステラーゼIVが関与する疾患の予防及び／又は治療に用いる請求項10に記載の医薬。

【請求項13】 請求項1ないし9のいずれか1項に記載の化合物、その立体異性体、若しくはそれらの生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物を含むホスホジエステラーゼIV阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はホスホジエステラーゼ(PDE)IV阻害作用を有する新規な化合物に関する。

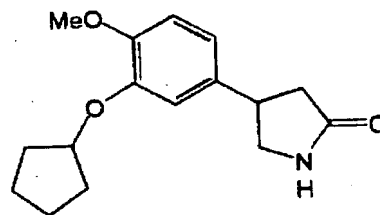
【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】気道平滑筋の弛緩及び炎症細胞の機能の調節には、細胞内セカンドメッセンジャーであるcAMPが関与しており、このcAMPはホスホジエステラーゼ(PDE)によって分解され不活性な5'-AMPとなる。PDEによる分解を抑制することによりcAMPの濃度を上昇させれば、気管支拡張作用及び抗炎症作用が得られ、喘息のとき炎症性疾患に対する治療効果を示すものと考えられる[Eur. Respir. J., 7, 579(1994)]。現在までに、PDEは5種類のアイソザイム(PDEI~V)に分類されており、それらの分布状態は組織に応じて異なっている[Trends Pharm., Sci., 12, 19(1991)]。これは、PDEの各アイソザイムに対する特異的な阻害剤が、様々な組織中において相異なるcAMPの上昇をもたらす可能性を示唆している。

【0003】PDEアイソザイムのうちIV型(以下、本明細書において「PDE IV」と略する場合がある。)の特異的な阻害剤は、炎症細胞の機能を抑制することが報告され[Thorax, 46, 512(1991)]、喘息[J. Pharmacol. Exp. Ther., 266, 306(1993)]、皮膚炎[Br. J. Pharmacol., 112, 332(1994)]などの炎症性疾患、多発性硬化症[Nature Medicine, 1, 244(1994)]やリューマチ[Clin. Exp. Immunol., 100, 126(1995)]などの自己免疫疾患に有用と考えられている。また、PDE IVのみを阻害することによってテオフィリン等の非選択的PDE阻害剤でみられる心臓等の副作用を低減することができると考えられる。

【0004】PDE IVに特異的な阻害作用を有する化合物としては、下記式のロリプラム(特開昭50-157360号公報)が知られている。

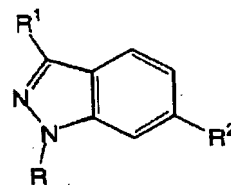
【化5】



【0005】ロリプラム以外にも、PDE IVに特異的な阻害を示す化合物が知られている(米国特許5128358号明細書、国際公開WO94/10118号、国際公開WO94/12461号、特開平7-101861号公報、国際公開WO95/03794号、国際公開WO95/08534号など)。しかしながら、これらの化合物は現在までに臨床上適用されるには至っておらず、さらに有用な化合物の開発が望まれている。

【0006】国際公開WO98/09961号には、PDE IVの阻害作用を有する下記一般式:

【化6】



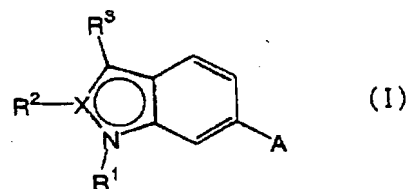
で表される化合物が記載されているが、本発明の化合物である3-アミノ-2-シクロアルケノン誘導体に関する記載はない。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、PDE IV阻害作用を有する新規な化合物の探索を行った結果、下記的一般式(I)で表される本発明の化合物が強いPDE IV阻害作用を有しており、PDE IVが関与する各種の疾患(例えば、炎症性疾患、喘息、皮膚炎など)の治療及び／又は予防に有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

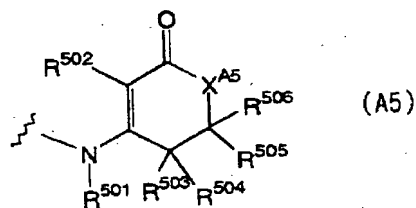
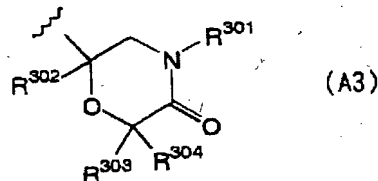
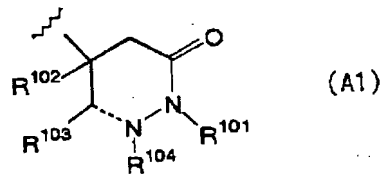
【0008】すなわち、本発明は、下記一般式(I):

【化7】



〔式中、R¹及びR²はそれぞれ独立に水素原子、置換基を有していてもよいC₁~C₈のアルキル基、置換基を有していてもよいC₂~C₆のアルケニル基、置換基を有していてもよいC₂~C₆のアルキニル基、置換基を有して

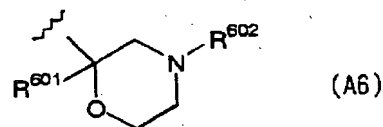
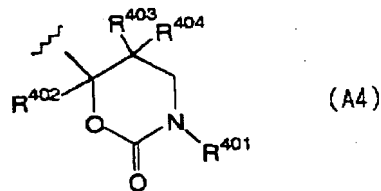
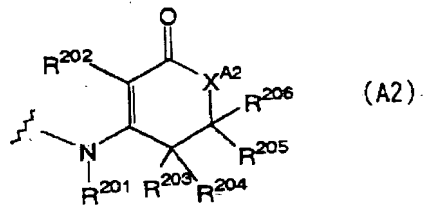
いてもよい $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基（酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有していてもよい）、架橋ポリシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよい縮合多環式基を示し（ただし、Xが窒素原子の場合には、 R^{101} 及び R^{102} が結合する窒素原子のどちらか一方は置換基を有しない窒素原子を示す）； R^{103} は水素原子、置換基を有していてもよい $C_1 \sim$



〔式(A1)中、 R^{101} は水素原子、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基（酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有していてもよい）を示し、 R^{102} 及び R^{103} はそれぞれ独立に水素原子、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよい単環式アリール基（酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有する）を示し、点線は単結合または二重結合を示し、ただし、点線が単結合を示す場合、 R^{104} は水素原子又は置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基を示し；式(A2)中、 R^{201} は水素原子、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよいアシル基を表し、 R^{202} は水素原子、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基、ハロゲン原子、下記一般式(A2-II)：
(R^{207})(R^{208})N-CH₂-

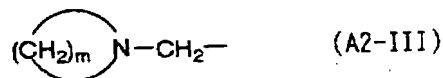
C_7 のアルキル基、置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ のアルケニル基、置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ のアルキニル基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよいアリール基（酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有していてもよい）を示し；Aは下記の一般式：

【化8】



（式中、 R^{207} 及び R^{208} はそれぞれ独立に $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を示す）で表される基、又は下記一般式(A2-II)：

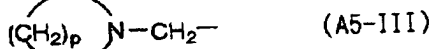
【化9】



（上記式中、 m は2～6の整数を示すが、一つのCH₂基は酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個のヘテロ原子で置換されていてもよい）で表される基を示し、 R^{203} 、 R^{204} 、 R^{205} 、及び R^{206} はそれぞれ独立に水素原子、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基、又は置換基を有していてもよいフェニル基を示し、 X^{A2} は-(CH₂)_n- (n は0～2の整数を示す)で表される基又は-N(R^{209})- (R^{209} は水素原子又は置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を示す)で表される基を示し；式(A3)中、 R^{301} は水素原子、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基

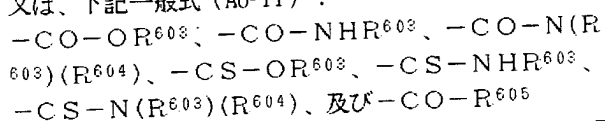
(酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた少なくとも1個のヘテロ原子を含有しているもよい)、又は置換基を有しているもよいアシル基を示し、 R^{502} は水素原子、置換基を有しているもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、又は置換基を有しているもよいアリール基(酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた少なくとも1個のヘテロ原子を含有しているもよい)を示し、 R^{503} 及び R^{504} はそれぞれ独立に水素原子、置換基を有しているもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、置換基を有しているもよい $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基、又は置換基を有しているもよいアリール基(酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた少なくとも1個のヘテロ原子を含有しているもよい)を示し;式(A4)中、 R^{401} は水素原子、置換基を有しているもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、置換基を有しているもよい $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基、置換基を有しているもよいアリール基(酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた少なくとも1個のヘテロ原子を含有しているもよい)、又は置換基を有しているもよいアシル基を示し、 R^{402} は水素原子、置換基を有しているもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、又は置換基を有しているもよいアリール基(酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた少なくとも1個のヘテロ原子を含有しているもよい)を示し、 R^{403} 及び R^{404} はそれぞれ独立に水素原子、置換基を有しているもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、置換基を有しているもよい $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基、又は置換基を有しているもよいアリール基(酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた少なくとも1個のヘテロ原子を含有しているもよい)を示し;式(A5)中、 R^{501} は水素原子、置換基を有しているもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、置換基を有しているもよい $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基、置換基を有しているもよいアリール基(酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた少なくとも1個のヘテロ原子を含有しているもよい)、又は置換基を有しているもよいアシル基を示し、 R^{502} は水素原子、置換基を有しているもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、ハロゲン原子、下記一般式(A5-II): (R^{507}) $N-CH_2-$ (式中、 R^{507} 及び R^{508} はそれぞれ独立に置換基を有しているもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基を示すか、又は R^{507} 及び R^{508} はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって単環式複素環基又は多環式複素環基を示す)で表される基、又は下記一般式(A5-III):

【化10】



(式中、 p は2~6の整数を示すが、一つの CH_2 基は酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個のヘテロ原子で置換されているもよい)で表され

る基を示し、 R^{503} 、 R^{504} 、 R^{505} 、及び R^{506} はそれぞれ独立に水素原子、置換基を有しているもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、又は置換基を有しているもよいフェニル基を表し、 X^{65} は $-[C(R^{509})(R^{510})]_q-$ (R^{509} 及び R^{510} はそれぞれ独立に水素原子、置換基を有しているもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、又は置換基を有しているもよいフェニル基を示し、 q は0~2の整数を示す)で表される基、又は $-N(R^{511})-$ (R^{511} は水素原子又は置換基を有しているもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基を示す)で表される基を示し;式(A6)中、 R^{601} は水素原子、置換基を有しているもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、又は置換基を有しているもよいアリール基(酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有しているもよい)を示し、 R^{602} は水素原子、置換基を有しているもよいアリール基(酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有しているもよい)、又は、下記一般式(A6-II):



(式中、 R^{603} 及び R^{604} はそれぞれ独立に水素原子、置換基を有しているもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、置換基を有しているもよい $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基、置換基を有しているもよい $C_2 \sim C_6$ のアルケニル基、置換基を有しているもよい $C_2 \sim C_6$ のアルキニル基、置換基を有しているもよいアリール基(酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有しているもよい)、又は置換基を有しているもよい複素環基(酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有しているもよい)を示すか、又は R^{603} 及び R^{604} はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって単環式複素環基若しくは多環式複素環基を示し、 R^{605} は置換基を有しているもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、置換基を有しているもよい $C_2 \sim C_6$ のアルケニル基、置換基を有しているもよい $C_2 \sim C_6$ のアルキニル基、置換基を有しているもよいアリール基(酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有しているもよい)を示す)で表される基からなる群から選ばれる基(A6-I)を示す]で表される基からなる群から選ばれる基を示し; X は炭素原子又は窒素原子を示す]で表される化合物、その立体異性体、若しくはそれらの塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物を提供するものである。

【0009】別の観点からは、本発明により、上記式(I)で表される化合物、その立体異性体、若しくはそれらの生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物を有効成分として含む医薬が提供される。本発明の医薬は、好ましくは上記有効成分と

製剤用添加物とを含む医薬組成物の形態で提供され、ホスホジエステラーゼIVが関与する疾患の予防及び／又は治療に用いることができる。例えば、喘息の予防及び／又は治療、及び皮膚炎（例えば、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、乾癬、又は蕁麻疹など）などの炎症性疾患の予防及び／又は治療に有用である。また、本発明により、上記式(1)で表される化合物、その立体異性体、若しくはそれらの生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物を含むホスホジエステラーゼIV阻害剤が提供される。

【0010】さらに別の観点からは、上記の医薬の製造のための上記式(1)で表される化合物、その立体異性体、若しくはそれらの塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物の使用；及びホスホジエステラーゼIVが関与する疾患（例えば、皮膚炎などの炎症性疾患、喘息など）の予防及び／又は治療方法であって、上記式(1)で表される化合物、その立体異性体、若しくはそれらの生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物の治療及び／又は予防有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。

【0011】

【発明の実施の形態】 R^1 又は R^2 が示す $C_1\sim C_8$ のアルキル基としては、直鎖又は分岐鎖のアルキル基を用いることができ、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、イソブチル基、 sec -ブチル基、 $tert$ -ブチル基、 n -ペンチル基、1,1-ジメチルプロピル基、 n -ヘキシル基、1-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、 n -ヘプチル基、 n -オクチル基などを用いることができる。アルキル部分を有する他の置換基（例えばアルコキシ基など）のアルキル部分も、特に言及しない場合には、上記に例示した $C_1\sim C_8$ の直鎖又は分岐鎖アルキル基であることが好ましい。 R^1 又は R^2 が示す $C_1\sim C_8$ のアルキル基は、置換基を有していてもよい。

【0012】本明細書において、特定の官能基について置換基を有していてもよいと言う場合には、特に言及する場合を除き、その官能基が1個又は2個以上の置換基を有する場合があることを意味する。官能基に存在する置換基の個数、置換基の種類、及び置換位置は特に限定されず、2個以上の置換基が存在する場合には、それらは同一でも異なってもよい。例えば、官能基に存在する置換基として、ハロゲン原子（本明細書において「ハロゲン原子」という場合には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子のいずれでもよい）、水酸基、オキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、アルキルカルボニル基、アリアルカルボニル基、アラールキル基、アリール基（酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれ

た1個以上のヘテロ原子を含有していてもよい。例えば、フェニル基、クメニル基、トリル基、キシリル基、メシチル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピリジル基、ピラゾリル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、トリアゾリル基など）、置換基を有していてもよい複素環基（酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有していてもよい。例えば、イソクロマニル基、クロマニル基、ピロリジニル基、ピラニル基、ピロリニル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリジニル基、ピラゾリニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、キヌクリジニル基など）、置換基を有していてもよい縮合多環式基（酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有していてもよい。例えば、ナフチル基、キノリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンズチアゾリル基、ベンズオキサゾリル基、ベンズイソキサゾリル基、イソキノリル基、インドリジニル基、インダゾイル基、インドリル基、イソインドリル基、ナフチリジニル基、フトラジニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、インダニル基、フルオレニル基、テトラヒドロナフチル基、ジベンゾシクロヘプチル基、アズレニル基など）、シクロアルキル基（シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基など）、カルバモイル基、アルコキシ基などを挙げることができるが、これらに限定されることはない。また、上記に例示した置換基は、さらに1以上の他の置換基で置換されていてもよい。そのような例として、ハロアルキル基（例えば、トリフルオロメチル基など）、ハロアルキルカルボニル基（例えば、トリフルオロアセチル基など）、ハロアリール基（例えば、フルオロフェニル基、クロロフェニル基など）を挙げることができる。

【0013】 R^1 又は R^2 が示す $C_1\sim C_8$ のアルキル基が置換基を有する場合の具体例としては、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、1-メチルシクロプロピルメチル基、1-フェニルシクロプロピルメチル基、1-メチルシクロブチルメチル基、1-メチルシクロペンチルメチル基、1-メチルシクロヘキシルメチル基、2-インダニルメチル基、2-ニトロエチル基、2-シアノエチル基、2-メトキシエチル基、2-（ジベンジルアミノ）エチル基、2-アニリノエチル基、ベンジル基、4-プロモベンジル基、4-ニトロベンジル基、ピペロニル基、フェネチル基、4-フルオロフェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、フリルメチ

ル基、チアゾリルメチル基、2-キノリルメチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、2-(モルホリノ)エチル基、2-(4-メチルピペラジニル)エチル基、2-(1-ピペリジニル)エチル基、2-(1-ナフチル)エチル基、2-(2-ピリジル)エチル基、2-(ベンジルオキシ)エチル基、2-(フェネチルオキシ)エチル基、3-(メトキシ)プロピル基、4-(メトキシ)ブチル基、2-(シクロプロピルメチルオキシ)エチル基、2-(シクロペンチルオキシ)エチル基、2-(2-インダニル)エチル基などを挙げることができる。

【0014】 R^1 又は R^2 が示す $C_2 \sim C_6$ のアルケニル基としては、例えば、ビニル基、プロペニル基、ブテニル基、メチルプロペニル基、ジメチルビニル基、ペンテニル基、メチルブテニル基、ジメチルプロペニル基、エチルプロペニル基、ヘキセニル基、ジメチルブテニル基、メチルペンテニル基などを挙げることができ、 R^1 又は R^2 が示す $C_2 \sim C_6$ のアルキニル基としては、例えば、エチニル基、プロピニル基、ブチニル基、メチルプロピニル基、ペンチニル基、メチルブチニル基、ヘキシニル基などを挙げることができる。これらの $C_2 \sim C_6$ のアルケニル基及び $C_2 \sim C_6$ のアルキニル基は、置換基を有していてもよい。置換基を有する $C_2 \sim C_6$ のアルケニル基及び $C_2 \sim C_6$ のアルキニル基の具体的としては、例えば、2-フェニルビニル基、2-(3-ピリジル)ビニル基、プロピニル基、3-(3-ピリジル)プロピニル基などを挙げることができる。

【0015】 R^1 又は R^2 が示す $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基などを挙げることができる。 R^1 又は R^2 が示す $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基は置換基を有していてもよい。置換基を有する $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基としては、4-フェニルシクロヘキシル基、1-メチルシクロペンチル基等が挙げられる。

【0016】 R^1 又は R^2 が示すアリール基は、酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有していてもよく、また置換基を有していてもよい。ヘテロ原子を2個以上含む場合には、それらは同一でも異なってもよい。 R^1 又は R^2 が示すアリール基としては、例えば、フェニル基、トリル基、ナフチル基、ピリジル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、フリル基、チエニル基、キノリル基、イソキノリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、インドリル基などを挙げることができる。 R^1 又は R^2 が示す架橋ポリシクロアルキル基としては、例えば、ビシクロ[2. 2. 1]ヘプチル基、ビシクロ[2. 2. 2]オクチル基、ビシクロ[3. 2. 1]オクチル基、アダマンチル基な

どを挙げることができ、 R^1 又は R^2 が示す縮合多環式基としては、例えば、インダニル基、テトラヒドロナフチル基、ジベンゾシクロヘプチル基などを挙げることができる。

【0017】 R^1 又は R^2 として、好ましくは、 $C_2 \sim C_6$ のアルキル基、置換基としてフェニル基、ベンジルオキシ基、インダニル基、又はシクロアルキル基を有する $C_1 \sim C_5$ のアルキル基、 $C_4 \sim C_6$ のシクロアルキル基、ビシクロ[2. 2. 1]ヘプチル基、又はインダニル基を挙げることができ、さらに好ましくは、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、2-インダニル基、又は2-(2-インダニル)エチル基などを挙げることができる。

【0018】 R^3 が示す $C_1 \sim C_7$ のアルキル基としては、直鎖又は分岐鎖のアルキル基を用いることができる。 R^3 が示す $C_1 \sim C_7$ のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、1-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、*n*-ヘプチル基などを用いることができ、これらは置換基を有していてもよい。 R^3 が示す $C_1 \sim C_7$ のアルキル基が置換基を有する場合の例としては、例えば、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、1-メチルシクロプロピルメチル基、1-フェニルシクロプロピルメチル基、1-メチルシクロブチルメチル基、1-メチルシクロペンチルメチル基、1-メチルシクロヘキシルメチル基、2-インダニルメチル基、2-ニトロエチル基、2-シアノエチル基、2-メトキシエチル基、2-(ジベンジルアミノ)エチル基、2-アニリノエチル基、ベンジル基、4-ブromoベンジル基、4-ニトロベンジル基、ペロニル基、フェネチル基、4-フルオロフェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、フリルメチル基、チアゾリルメチル基、2-キノリルメチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、2-(モルホリノ)エチル基、2-(4-メチルピペラジニル)エチル基、2-(1-ピペリジニル)エチル基、2-(1-ナフチル)エチル基、2-(2-ピリジル)エチル基、2-(ベンジルオキシ)エチル基、2-(フェネチルオキシ)エチル基、3-(メトキシ)プロピル基、4-(メトキシ)ブチル基、2-(シクロプロピルメチルオキシ)エチル基、2-(シクロペンチルオキシ)エチル基、2-(2-インダニル)エチル基等などを挙げることができる。

【0019】 R^3 が示す $C_2 \sim C_6$ のアルケニル基としては、例えば、ビニル基、プロペニル基、ブテニル基、メ

チルプロベニル基、ジメチルビニル基、ペンテニル基、メチルブテニル基、ジメチルプロベニル基、エチルプロベニル基、ヘキセニル基、ジメチルブテニル基、メチルペンテニル基などを挙げることができ、 R^3 が示す $C_2 \sim C_6$ のアルキニル基としては、例えば、エチニル基、プロビニル基、ブチニル基、メチルプロビニル基、ペンチニル基、メチルブチニル基、ヘキシニル基などを挙げることができる。これらの $C_2 \sim C_6$ のアルケニル基及び $C_2 \sim C_6$ のアルキニル基は置換基を有していてもよい。 R^3 が示す $C_2 \sim C_6$ のアルケニル基又は R^3 が示す $C_2 \sim C_6$ のアルキニル基が置換基を有する場合の具体的としては、例えば、2-フェニルビニル基、2-(3-ピリジル)ビニル基、プロビニル基、3-(3-ピリジル)プロビニル基などを挙げることができる。 R^3 が示す $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基などを挙げることができ、これらは置換基を有していてもよい。 R^3 が示す $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基が置換基を有する場合の具体例としては、4-フェニルシクロヘキシル基、1-メチルシクロペンチル基などを挙げることができる。

【0020】 R^3 が示すアリール基は、酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有していてもよく、また置換基を有していてもよい。ヘテロ原子を2個以上含む場合には、それらは同一でも異なってもよい。 R^3 が示すアリール基としては、例えば、フェニル基、トリル基、ナフチル基、ピリジル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、フリル基、チエニル基、キノリル基、イソキノリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、インドリル基などを挙げることができる。 R^3 として、好ましくは、水素原子、 $C_1 \sim C_3$ のアルキル基、フェニル基、又はピリジル基を挙げることができ、さらに好ましくは水素原子、メチル基、エチル基、又はフェニル基を挙げることができる。

【0021】 R^{101} が示す $C_1 \sim C_5$ のアルキル基は直鎖又は分岐鎖のいずれでもよく、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基などを挙げることができる。 R^{101} が示す $C_1 \sim C_5$ のアルキル基は置換基を有していてもよく、好ましくは、酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有していてもよいアリール基(例えば、フェニル基、ピリジル基、チアゾリル基、フリル基、チエニル基、ナフチル基、キノリル基など)を置換基として有していてもよい。置換基を有する $C_1 \sim C_5$ アルキル基の具体例としては、例えば、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、ピリジルメチ

ル基、フリルメチル基、チアゾリルメチル基、1-ナフチルメチル基、4-キノリルメチル基などを挙げることができる。 R^{101} が示す $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基などを挙げることができる。 R^{101} が示すアリール基は、酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有していてもよい。 R^{101} が示すアリール基としては、例えば、フェニル基、ピリジル基、チアゾリル基、フリル基、チエニル基、ナフチル基、キノリル基などを挙げることができる。 R^{101} として、好ましくは、水素原子、 $C_1 \sim C_3$ のアルキル基、アリール基、置換基としてアリール基を有する $C_1 \sim C_2$ のアルキル基を挙げることができ、さらに好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基、フェニル基、又はベンジル基を挙げることができる。

【0022】 R^{102} 及び R^{103} が示す $C_1 \sim C_6$ アルキル基は直鎖又は分岐鎖のいずれでもよく、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基などを挙げることができる。 R^{102} 及び R^{103} が示すフェニル基は置換基を有していてもよい。 R^{102} 及び R^{103} が示すフェニル基としては、例えば、フェニル基、4-メチルフェニル基、4-クロロフェニル基などを挙げることができる。 R^{102} 及び R^{103} が示すアリール基としては、酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有する単環式アリール基を用いることができ、具体的には、例えば、ピリジル基、チアゾリル基、チエニル基、フリル基などを挙げることができる。 R^{102} 及び R^{103} として、好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基、フェニル基、又はピリジル基を挙げることができ、 R^{103} が水素原子であることがさらに好ましい。式(A1)中の点線は単結合又は二重結合を示す。ただし、点線が単結合の場合、 R^{104} は水素原子又は $C_1 \sim C_6$ のアルキル基(例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基など)を示す。好ましくは点線は二重結合を示す。

【0023】 R^{201} が示す $C_1 \sim C_5$ のアルキル基は直鎖又は分岐鎖のいずれでもよく、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基などを挙げることができる。 R^{201} が示す $C_1 \sim C_5$ のアルキル基は置換基を有していてもよい。 R^{201} が示す $C_1 \sim C_5$ のアルキル基は、例えば、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシ基、シクロアルキル基、ハロアルキル基、カルバモイル基、アルコキシ基、アルキルカルボニル基、アリール基(酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有していてもよい)などを

置換基として有していてもよい。置換基を有する $C_1 \sim C_5$ のアルキル基としては、例えば、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、ピリジルメチル基、フリルメチル基、チアゾリルメチル基などを挙げることができる。

【0024】 R^{201} が示す $C_6 \sim C_7$ のシクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基などを挙げることができ、 R^{201} が示すアシル基としては、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ベンゾイル基等を挙げることができる。 R^{201} として、好ましくは、水素原子、 $C_1 \sim C_3$ のアルキル基、アシル基、又はアリール基（酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有していてもよい）を置換基として有していてもよい $C_1 \sim C_2$ のアルキル基を挙げることができ、さらに好ましくは、水素原子、メチル基、4-ピリジルメチル基、ベンジル基、又はアセチル基などを挙げることができる。

【0025】 R^{202} が示す $C_1 \sim C_5$ のアルキル基は直鎖又は分岐鎖のいずれでもよく、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基などを挙げることができる。 R^{202} が示す $C_1 \sim C_5$ のアルキル基は置換基を有していてもよい。 $C_1 \sim C_5$ アルキル基の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、シクロアルキル基、ハロアルキル基、カルバモイル基、アルコキシ基、アルキルカルボニル基、アリール基（酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有していてもよい）などを挙げることができる。

【0026】一般式(A2-II)において、 R^{207} 及び R^{208} が示す $C_1 \sim C_5$ のアルキル基は直鎖又は分岐鎖のいずれでもよく、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基などを挙げることができる。上記一般式(A2-II)で表される基の具体例としては、例えば、1-アゼチジンメチル基、1-ピロリジンメチル基、1-ピペリジンメチル基、1-ホモピペリジンメチル基、1-ピペラジンメチル基、又はモルホリノメチル基などを挙げることができる。 R^{202} として、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_3$ のアルキル基、ジメチルアミノメチル基、モルホリノメチル基、又はベンジル基を挙げることができる。

【0027】 R^{203} 、 R^{204} 、 R^{205} 、及び R^{206} が示す $C_1 \sim C_5$ のアルキル基は直鎖又は分岐鎖のいずれでもよく、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル

基、ペンチル基などを挙げることができる。 R^{203} 、 R^{204} 、 R^{205} 、及び R^{206} が示す $C_1 \sim C_5$ のアルキル基又はフェニル基は置換基を有していてもよい。置換基として、例えば、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、アルキル基、シクロアルキル基、ハロアルキル基、カルバモイル基、アルコキシ基、アルキルカルボニル基、アリール基（酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有していてもよい）などを有していてもよい。 R^{203} 、 R^{204} 、 R^{205} 、及び R^{206} として、好ましくは、水素原子又はメチル基を挙げることができる。

【0028】 X^{A2} が示す $-N(R^{209})-$ において、 R^{209} が示す $C_1 \sim C_5$ のアルキル基は直鎖又は分岐鎖のいずれでもよく、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基などを挙げることができる。 R^{209} が示す $C_1 \sim C_5$ のアルキル基は置換基を有していてもよい。置換基として、例えば、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、シクロアルキル基、ハロアルキル基、カルバモイル基、アルコキシ基、アルキルカルボニル基、アリール基（酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有していてもよい）などを有していてもよい。置換基を有するアルキル基の具体例としては、例えば、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、ピリジルメチル基、フリルメチル基、チアゾリルメチル基などを挙げることができる。 X^{A2} として、好ましくは、 $-(CH_2)_n-$ において n が0又は1である場合、あるいは $-N(R^{209})-$ において R^{209} が水素原子、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基、又はベンジル基である場合を挙げることができる。

【0029】 R^{301} が示す $C_1 \sim C_5$ のアルキル基は直鎖又は分岐鎖のいずれでもよく、例えば、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、 n -ペンチル基等などを挙げることができる。 R^{301} が示す $C_1 \sim C_5$ のアルキル基は置換基を有していてもよい。置換基としては、例えば、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボニル基、アリール基（酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた少なくとも1個のヘテロ原子を含有していてもよい。例えば、フェニル基、トリル基、ナフチル基、ピリジル基、チアゾリル基、フリル基、チエニル基など）、又はアルコキシカルボニル基等などを挙げることができる。置換基を有する $C_1 \sim C_5$ のアルキル基の具体例としては、例えば、エトキシカルボニルメチル基、ベンジル基、4-プロモベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、

ピリジルメチル基、フリルメチル基、チアゾリルメチル基、2-キノリルメチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基などを挙げる事ができる。

【0030】 R^{301} が示す $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基などを挙げる事ができる。 R^{301} が示す $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基は置換基を有していてもよい。 R^{301} が示すアリール基は、酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた少なくとも1個のヘテロ原子を含有していてもよい。 R^{301} が示すアリール基としては、例えば、フェニル基、トリル基、ナフチル基、ピリジル基、チアゾリル基、フリル基、チエニル基などを挙げる事ができる。アリール基は置換基を有していてもよい。 R^{301} が示すアシル基としては、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ベンゾイル基、2-ナフトイル基、3-フロイル基、2-テノイル基、ニコチノイル基、イソニコチノイル基などを挙げる事ができる。

【0031】 R^{301} として、好ましくは、水素原子、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた少なくとも1個のヘテロ原子を含有していてもよいアリール基又はエトキシカルボニル基を置換基として有し、ハロゲン原子を置換基として有していてもよい $C_1 \sim C_3$ のアルキル基、又はアセチル基を挙げる事ができ、さらに好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基、ベンジル基、2-ピリジルメチル基、又は4-ピリジルメチル基を挙げる事ができる。

【0032】 R^{302} が示す $C_1 \sim C_6$ のアルキル基は直鎖又は分岐鎖のいずれでもよく、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基などを挙げる事ができる。 R^{302} が示す $C_1 \sim C_6$ のアルキル基は置換基を有していてもよい。 R^{302} が示すアリール基としては、例えば、フェニル基、ピリジル基、チアゾリル基、チエニル基、フリル基などを挙げる事ができる。置換基を有するアリール基としては、例えば、4-メチルフェニル基、4-クロロフェニル基などを挙げる事ができる。 R^{302} として、好ましくは、水素原子、 $C_1 \sim C_3$ のアルキル基、又はフェニル基を挙げる事ができる。

【0033】 R^{303} 及び R^{304} が示す $C_1 \sim C_6$ のアルキル基は直鎖又は分岐鎖のいずれでもよく、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基などを挙げる事ができる。 R^{303} 及び R^{304} が示す $C_1 \sim C_6$ のアルキル基は置換基を有していてもよい。置換基としては、例えば、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、アミノ基、カルボキシ基、シクロアルキル基、ハロアルキル基、カルバモイル基、アルコキシ基、

アルキルカルボニル基、アリール基（酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた少なくとも1個のヘテロ原子を含有していてもよい）などを挙げる事ができる。 R^{303} 及び R^{304} が示すアリール基は置換基を有していてもよい。アリール基として、例えば、フェニル基、トリル基、ナフチル基、ピリジル基、チアゾリル基、チエニル基、フリル基などを挙げる事ができ、これらは置換基として、例えば、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、アミノ基、カルボキシ基、アルキル基、シクロアルキル基、ハロアルキル基、カルバモイル基、アルコキシ基、アルキルカルボニル基などを有していてもよい。置換基を有するアリール基として、例えば、4-メチルフェニル基、4-クロロフェニル基などを挙げる事ができる。 R^{303} 及び R^{304} として、好ましくは水素原子を挙げる事ができる。

【0034】 R^{401} が示す $C_1 \sim C_6$ のアルキル基は直鎖又は分岐鎖のいずれでもよく、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基などを挙げる事ができる。 R^{401} が示す $C_1 \sim C_6$ のアルキル基は置換基を有していてもよい。置換基としては、例えば、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボニル基、アリール基（酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた少なくとも1個のヘテロ原子を含有していてもよい。例えば、フェニル基、トリル基、ナフチル基、ピリジル基、チアゾリル基、フリル基、チエニル基など）、又はアルコキシカルボニル基などを挙げる事ができる。置換基を有する $C_1 \sim C_6$ のアルキル基の具体例としては、例えば、エトキシカルボニルメチル基、ベンジル基、4-プロモベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、ピリジルメチル基、フリルメチル基、チアゾリルメチル基、2-キノリルメチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基などを挙げる事ができる。

【0035】 R^{401} が示す $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基などを挙げる事ができる。 R^{401} が示す $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基は置換基を有していてもよい。 R^{401} が示すアリール基は、酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた少なくとも1個のヘテロ原子を含有していてもよい。 R^{401} が示すアリール基としては、例えば、フェニル基、トリル基、ナフチル基、ピリジル基、チアゾリル基、フリル基、チエニル基などを挙げる事ができる。 R^{401} が示すアリール基は置換基を有していてもよい。 R^{401} が示すアシル基としては、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ベンゾイル基、2-ナフトイル基、3-フロイル基、2-テノイル基、ニコチノイル基、イソニコチノイ

ル基などを挙げることができる。

【0036】 R^{401} として、好ましくは、水素原子、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた少なくとも1個のヘテロ原子を含有しているもよいアリール基若しくはエトキシカルボニル基を置換基として有し、ハロゲン原子を置換基として有しているもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、又はアセチル基を挙げることができ、さらに好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基、ベンジル基、2-ピリジルメチル基、又は4-ピリジルメチル基を挙げることができる。

【0037】 R^{402} が示す $C_1 \sim C_6$ のアルキル基は直鎖又は分岐鎖のいずれでもよく、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基などを挙げることができる。 R^{402} が示す $C_1 \sim C_6$ のアルキル基は置換基を有しているもよい。 R^{402} が示すアリール基としては、例えば、フェニル基、ピリジル基、チアゾリル基、チエニル基、フリル基などを挙げることができる。置換基を有するアリール基としては、例えば、4-メチルフェニル基、4-クロロフェニル基などを挙げることができる。 R^{402} として、好ましくは、水素原子、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、又はフェニル基が挙げられる。

【0038】 R^{403} 及び R^{404} が示す $C_1 \sim C_6$ のアルキル基は直鎖又は分岐鎖のいずれでもよく、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基などを挙げることができる。 R^{403} 及び R^{404} が示す $C_1 \sim C_6$ のアルキル基は置換基を有しているもよい。置換基としては、例えば、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、アミノ基、カルボキシ基、シクロアルキル基、ハロアルキル基、カルバモイル基、アルコキシ基、アルキルカルボニル基、アリール基（酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた少なくとも1個のヘテロ原子を含有しているもよい）などを挙げることができる。 R^{403} 及び R^{404} が示すアリール基は置換基を有しているもよい。アリール基として、例えば、フェニル基、トリル基、ナフチル基、ピリジル基、チアゾリル基、チエニル基、フリル基などを挙げることができ、これらは置換基としてハロゲン原子、水酸基、シアノ基、アミノ基、カルボキシ基、アルキル基、シクロアルキル基、ハロアルキル基、カルバモイル基、アルコキシ基、アルキルカルボニル基などを有しているもよい。置換基を有するアリール基として、例えば、4-メチルフェニル基、4-クロロフェニル基などを挙げることができる。 R^{403} 及び R^{404} として、好ましくは水素原子、メチル基又はフェニル基を挙げることができる。

【0039】 R^{501} が示す $C_1 \sim C_6$ のアルキル基は直鎖又は分岐鎖のいずれでもよく、例えば、メチル基、エチ

ル基、プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、1,1-ジメチルプロピル基、n-ヘキシル基、1-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基などを挙げることができる。 R^{501} が示す $C_1 \sim C_6$ のアルキル基は置換基を有しているもよい。置換基として、例えば、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシ基、シクロアルキル基、ハロアルキル基、カルバモイル基、アルコキシ基、アルキルカルボニル基、アリール基（酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有しているもよい）などを挙げることができる。 R^{501} が示す $C_1 \sim C_6$ のアルキル基が置換基を有する場合の具体例としては、例えば、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、1-メチルシクロプロピルメチル基、1-フェニルシクロプロピルメチル基、1-メチルシクロブチルメチル基、1-メチルシクロペンチルメチル基、1-メチルシクロヘキシルメチル基、2-インダニルメチル基、2-ニトロエチル基、2-シアノエチル基、2-メトキシエチル基、2-(ジベンジルアミノ)エチル基、2-アニリノエチル基、ベンジル基、4-プロモベンジル基、4-ニトロベンジル基、ピペロニル基、フェネチル基、4-フルオロフェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、フリルメチル基、チアゾリルメチル基、2-キノリルメチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、2-(モルホリノ)エチル基、2-(4-メチルピペラジニル)エチル基、2-(1-ピペリジニル)エチル基、2-(1-ナフチル)エチル基、2-(2-ピリジル)エチル基、2-(ベンジルオキシ)エチル基、2-(フェネチルオキシ)エチル基、3-(メトキシ)プロピル基、4-(メトキシ)ブチル基、2-(シクロプロピルメチルオキシ)エチル基、2-(シクロペンチルオキシ)エチル基、2-(2-インダニル)エチル基などを挙げることができる。

【0040】 R^{501} が示す $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基などを挙げることができる。 R^{501} が示す $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基は置換基を有しているもよい。置換基を有する場合の具体例としては、例えば、4-フェニルシクロヘキシル基、1-メチルシクロペンチル基などを挙げることができる。 R^{501} が示すアリール基は、酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有しているもよく、また置換基を有しているもよい。 R^{501} が示すアリール基としては、例えば、フェニル基、トリル基、ナフチル基、

ピリジル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、フリル基、チエニル基、キノリル基、イソキノリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、インドリル基などを挙げることができる。R⁵⁰¹が示すアリール基は置換基を有していてもよい。

【0041】R⁵⁰¹が示すアシル基としては、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、バレリル基、アクリロ基、プロピオロイル基などの脂肪族アルカノイル基、ベンゾイル基、トルオイル基、ナフトイル基、ニコチノイル基、イソニコチノイル基、テノイル基、フロイル基、シンナモイル基などのアロイル基など挙げることができる。R⁵⁰¹が示すアシル基は置換基を有していてもよい。R⁵⁰¹として、好ましくは、水素原子、C₁~C₅のアルキル基、C₃~C₇のシクロアルキル基、又は酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有していてもよいアリール基を置換基として有するC₁~C₂のアルキル基を挙げることができ、さらに好ましくは、水素原子、メチル基、プロピル基、ペンチル基、シクロペンチル基、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、ベンジル基、2-キノリルメチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、又はアセチル基を挙げることができる。

【0042】R⁵⁰²が示すC₁~C₅のアルキル基としては、直鎖又は分岐鎖のアルキル基を用いることができる。R⁵⁰²が示すC₁~C₅のアルキル基として、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基などを挙げることができる。R⁵⁰²が示すC₁~C₅のアルキル基は、置換基を有していてもよい。置換基として、例えば、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシ基、シクロアルキル基、ハロアルキル基、カルバモイル基、アルコキシ基、アルキルカルボニル基、アリール基（酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有していてもよい）などを挙げることができる。

【0043】R⁵⁰²が示す式(A5-II)の(R⁵⁰⁷)(R⁵⁰⁸)N-CH₂-で表される基において、R⁵⁰⁷及びR⁵⁰⁸が示すC₁~C₅のアルキル基は直鎖又は分岐鎖のいずれでもよく、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基などを挙げることができる。R⁵⁰⁷及びR⁵⁰⁸が示すC₁~C₅のアルキル基は置換基を有していてもよい。R⁵⁰⁷及びR⁵⁰⁸がそれらが結合する窒素原子と一緒に形成する単環式複素環基又は多環式複素環基としては、例えば、ピロリル基、イミダゾリル基、ピロリジニル基、ピラニル基、ピロリニル基、イ

ミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリジニル基、ピラゾリニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、インドリジニル基、インダゾイル基、インドリル基、イソインドリル基、ベンズイミダゾリル基、ナフチリジニル基、フタラジニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基が挙げられる。上記一般式(A5-III)で表される基の具体例としては、例えば、ジエチルアミノメチル基、ジエチルアミノメチル基、ジベンジルアミノメチル基、ベンジルメチルアミノメチル基、1-アゼチジンメチル基、1-ピロリジンメチル基、1-ピペリジンメチル基、1-ホモピペリジンメチル基、1-ピペラジンメチル基、モルホリニルメチル基などを挙げることができる。R⁵⁰²として好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、C₁~C₅のアルキル基、ジメチルアミノメチル基、モルホリノメチル基、又はベンジル基を挙げることができる。

【0044】R⁵⁰³、R⁵⁰⁴、R⁵⁰⁵、及びR⁵⁰⁶が示すC₁~C₅のアルキル基は直鎖又は分岐鎖のいずれでもよく、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基などを挙げることができる。R⁵⁰³、R⁵⁰⁴、R⁵⁰⁵、及びR⁵⁰⁶が示すC₁~C₅のアルキル基又はフェニル基は置換基を有していてもよい。置換基としては、例えば、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシ基、アルキル基、シクロアルキル基、ハロアルキル基、カルバモイル基、アルコキシ基、アルキルカルボニル基、アリール基（酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有していてもよい）などを挙げることができる。置換基を有するC₁~C₅のアルキル基の具体例としては、例えば、2-ニトロエチル基、2-シアノエチル基、2-メトキシエチル基、2-(ジベンジルアミノ)エチル基、2-アニリノエチル基、ベンジル基、4-プロモベンジル基、4-ニトロベンジル基、ピペロニル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、フリルメチル基、チアゾリルメチル基、2-キノリルメチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、2-(モルホリノ)エチル基、2-(4-メチルピペラジニル)エチル基、2-(1-ピペリジニル)エチル基などを挙げることができる。置換基を有するフェニル基の具体例としては、4-メチルフェニル基、4-クロロフェニル基などが挙げられる。R⁵⁰³、R⁵⁰⁴、R⁵⁰⁵及びR⁵⁰⁶として好ましくは、水素原子又はメチル基が挙げられる。

【0045】Yが示す-[C(R⁵⁰⁹)(R⁵¹⁰)]_q-で表される基において、R⁵⁰⁹又はR⁵¹⁰が示すC₁~C₅のアル

キル基は直鎖又は分岐鎖のいずれでもよく、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基などを挙げるができる。R⁵⁰⁹又はR⁵¹⁰が示すC₁~C₅のアルキル基又はフェニル基は置換基を有していてもよい。置換基としては、例えば、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシ基、シクロアルキル基、ハロアルキル基、カルバモイル基、アルコキシ基、アルキルカルボニル基、アリール基（酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有していてもよい）などを挙げるができる。

【0046】Yが示す-N(R⁵¹¹)-で表される基において、R⁵¹¹が示すC₁~C₅のアルキル基は直鎖又は分岐鎖のいずれでもよく、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基などを挙げるができる。R⁵¹¹が示すC₁~C₅のアルキル基は置換基を有していてもよい。置換基として、例えば、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシ基、シクロアルキル基、ハロアルキル基、カルバモイル基、アルコキシ基、アルキルカルボニル基、アリール基（酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有していてもよい）などを挙げるができる。R⁵¹¹が示すC₁~C₅のアルキル基が置換基を有する場合の具体例としては、例えば、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、ピリジルメチル基、フリルメチル基、チアゾリルメチル基を挙げるができる。Yとして、好ましくは、-[C(R⁵⁰⁹)(R⁵¹⁰)]_q-で表される基においてqが0又は1である基（qが1の場合にはR⁵⁰⁹及びR⁵¹⁰は好ましくはそれぞれ独立に水素原子又はメチル基である）、又は-N(R⁵¹¹)-で表される基においてR⁵¹¹が水素原子、C₁~C₃アルキル基、又はベンジル基である基を用いることができる。

【0047】R⁶⁰¹が示すC₁~C₆のアルキル基は直鎖又は分岐鎖のいずれでもよく、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基などを挙げることができる。R⁶⁰¹が示すアリール基は置換基を有していてもよい。R⁶⁰¹が示すアリール基Aとしては、例えば、フェニル基、4-メチルフェニル基、4-クロロフェニル基、ピリジル基、チアゾリル基、チエニル基、又はフリル基などを挙げるができる。R⁶⁰¹としては、好ましくは、水素原子、C₁~C₃のアルキル基、フェニル基、ピリジル基を挙げることができ、さらに好ましくは水素原子、メチル基、エチル基、又はフェニル基を挙げることができ

る。

【0048】R⁶⁰²が示すアリール基は、酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有していてもよい。R⁶⁰²が示すアリール基としては、例えば、フェニル基、2-ニトロフェニル基、2-ブロモフェニル基、トリル基、ナフチル基、ピリジル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、フリル基、チエニル基、インドリル基、ベンゾチアゾリル基、又はベンゾオキサゾリル基などを挙げるができる。

【0049】R⁶⁰³及びR⁶⁰⁴が示すC₁~C₆のアルキル基は直鎖又は分岐鎖のいずれでもよく、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基などを挙げるができる。R⁶⁰³及びR⁶⁰⁴が示すC₁~C₅のアルキル基は置換基を有していてもよい。置換基として、例えば、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボニル基、アリール基（酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有していてもよい。例えば、フェニル基、トリル基、ナフチル基、ピリジル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、フリル基、チエニル基、キノリル基、イソキノリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基など）、置換基を有していてもよい複素環基（酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有していてもよい。例えば、ピロリジニル基、ピロリニル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリジニル基、ピラゾリニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基など）などを有していてもよい。置換基を有するC₁~C₅のアルキル基の具体例としては、例えば、2-ニトロエチル基、2-シアノエチル基、2-メトキシエチル基、2-(ジベンジルアミノ)エチル基、2-アニリノエチル基、ベンジル基、4-ブロモベンジル基、4-ニトロベンジル基、ピペロニル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、フリルメチル基、チアゾリルメチル基、2-キノリルメチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、2-(モルホリノ)エチル基、2-(4-メチルピペラジニル)エチル基、2-(1-ピペリジニル)エチル基などを挙げるができる。

【0050】R⁶⁰³及びR⁶⁰⁴が示すC₃~C₇のシクロアルキル基、C₂~C₆のアルケニル基、C₂~C₆のアルキニル基は置換基を有していてもよい。R⁶⁰³及びR⁶⁰⁴が示すC₃~C₇のシクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、

シクロヘキシル基、シクロヘプチル基などを挙げることができる。R⁶⁰³及びR⁶⁰⁴が示すC₂~C₆のアルケニル基としては、例えば、ビニル基、プロペニル基、ブテニル基、メチルプロペニル基、ジメチルビニル基、ペンテニル基、メチルブテニル基、ジメチルプロペニル基、エチルプロペニル基、ヘキセニル基、ジメチルブテニル基、メチルペンテニル基などを挙げることができる。R⁶⁰³及びR⁶⁰⁴が示すC₂~C₆のアルキニル基としては、例えば、エチニル基、プロピニル基、ブチニル基、メチルプロピニル基、ペンチニル基、メチルブチニル基、ヘキシニル基などを挙げることができる。R⁶⁰³及びR⁶⁰⁴が示すC₂~C₆のアルケニル基又はC₂~C₆のアルキニル基の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボニル基、ハロアルキル基、カルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アリール基（酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有しているもよい。例えば、フェニル基、トリル基、ナフチル基、ピリジル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、フリル基、チエニル基、キノリル基、イソキノリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基など）などを挙げることができる。置換基を有するC₂~C₆のアルケニル基及びC₂~C₆のアルキニル基の具体的としては、例えば、2-フェニルビニル基、2-(3-ピリジル)ビニル基、プロピニル基、3-(3-ピリジル)プロピニル基などを挙げることができる。

【0051】R⁶⁰³及びR⁶⁰⁴が示すアリール基は、酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有しているもよい。R⁶⁰³及びR⁶⁰⁴が示すアリール基としては、例えば、フェニル基、トリル基、ナフチル基、ピリジル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、フリル基、チエニル基、キノリル基、イソキノリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基などを挙げることができる。R⁶⁰³及びR⁶⁰⁴が示す複素環基は、酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有しているもよい。R⁶⁰³及びR⁶⁰⁴が示す複素環基としては、例えば、ピロリジニル基、ピロリニル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリジニル基、ピラゾリニル基、ペペリジニル基、ペペラジニル基、モルホリニル基などを挙げることができる。R⁶⁰³及びR⁶⁰⁴と窒素原子とにより形成される単環式又は多環式複素環としては、例えば、ピロール、インドール、イミダゾール、ベンズイミダゾール、モルホリン、ペペリジン、ペペラジン、又はピロリジンなどを挙げることができる。

【0052】R⁶⁰³及びR⁶⁰⁴として、好ましくは、水素

原子、C₁~C₄のアルキル基、酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個以上のヘテロ原子を有しているもよいアリール基を置換基として有するC₁~C₆のアルキル基、置換基を有しているもよいC₂~C₄アルケニル基、置換基を有しているもよいC₂~C₄のアルキニル基、置換基を有しているもよい、酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個以上のヘテロ原子を有しているもよい複素環基を挙げることができる。さらに好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基、フェニル基、2-(3-ピリジル)ビニル基、3-(3-ピリジル)プロピニル基、ベンジル基、フェネチル基、2-フリルメチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、2-キノリルメチル基、1-ベンジルピペリジル基、2-(4-メチル-5-チアゾリル)エチル基又は(1-メチル-2-インドリル)メチル基などを挙げることができる。

【0053】R⁶⁰⁵が示すC₁~C₅のアルキル基は直鎖又は分岐鎖のいずれでもよく、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基などを挙げることができる。R⁶⁰⁵が示すC₁~C₅のアルキル基は置換基を有しているもよい。置換基としては、例えば、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボニル基、ハロアルキル基、カルバモイル基、アルコキシ基、アルキルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基など）、アリール基（酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有しているもよい。例えば、フェニル基、トリル基、ナフチル基、ピリジル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、フリル基、チエニル基、キノリル基、イソキノリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基など）などを挙げることができる。R⁶⁰⁵が示すC₁~C₅のアルキル基として、具体的には、t-ブチル基、シクロヘキシルメチル基などを挙げることができる。

【0054】R⁶⁰⁵が示すC₂~C₆のアルケニル基としては、例えば、ビニル基、プロペニル基、ブテニル基、メチルプロペニル基、ジメチルビニル基、ペンテニル基、メチルブテニル基、ジメチルプロペニル基、エチルプロペニル基、ヘキセニル基、ジメチルブテニル基、メチルペンテニル基などを挙げることができる。R⁶⁰⁵が示すC₂~C₆のアルキニル基としては、例えば、エチニル基、プロピニル基、ブチニル基、メチルプロピニル基、ペンチニル基、メチルブチニル基、ヘキシニル基などを

挙げることができる。これらの $C_2 \sim C_6$ のアルケニル基及び $C_2 \sim C_6$ のアルキニル基は、置換基として、例えば、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボニル基、ハロアルキル基、カルバモイル基、アルコキシ基、アルキルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アリール基（酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有していてもよい。例えば、フェニル基、トリル基、ナフチル基、ビリジル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、ピロリル基、チエニル基、キノリル基、イソキノリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基など）などを有していてもよい。置換基を有する $C_2 \sim C_6$ のアルケニル基及び $C_2 \sim C_6$ のアルキニル基の具体的としては、例えば、2-(3-ビリジル)ビニル基、プロピニル基、3-(3-ビリジル)プロピニル基などを挙げることができる。

【0055】 R^{605} が示すアリール基は、酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有していてもよい。 R^{605} が示すアリール基としては、例えば、フェニル基、インドリル基、ビリジル基、2-ナフチル基、2-フリル基、2-チエニル基などを挙げることができる。 R^{605} として、好ましくは、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個以上のヘテロ原子を有していてもよいアリール基を置換基として有する $C_1 \sim C_3$ のアルキル基、置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_4$ のアルケニル基、置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_4$ のアルキニル基、置換基を有していてもよく、酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた1個以上のヘテロ原子を有していてもよいアリール基を挙げることができ、さらに好ましくは、 π -ブチル基、シクロヘキシルメチル基、2-(3-ビリジル)ビニル基、3-(3-ビリジル)プロピニル基、1-インドリル基、及び3-ビリジル基を挙げることができる。

【0056】式(I)で表される本発明の化合物の好ましい例として、下記の化合物を挙げることができるが、本発明の範囲はこれらの化合物に限定されることはない。

- (1) Xが窒素原子である上記式(I)の化合物；
- (2) Xが炭素原子である上記式(I)の化合物；
- (3) R^1 及び R^2 がそれぞれ独立に水素原子、 $C_4 \sim C_6$ のアルキル基、 $C_4 \sim C_7$ のシクロアルキル基、 $C_6 \sim C_8$ のビスシクロアルキル基、3-テトラヒドロフリル基、インドニル基、又はフェニル基、ナフチル基、インドニル基、及び置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基からなる群から選ばれる置換基を有する $C_1 \sim C_5$ のアルキル基である上記(1)又は(2)の化合物；

(4) R^1 及び R^2 がそれぞれ独立に水素原子、ブチル基、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、(1-フェニルシクロプロピル)メチル基、ベンジル基、フェネチル基、2-(1-ナフチル)エチル基、2-(2-インドニル)エチル基、rel(1R, 2R, 4S)ビスシクロ[2.2.1]ヘプター-2-イル基、3-テトラヒドロフリル基、又は2-インドニル基である上記(1)ないし

(3)の化合物；

【0057】(5) R^3 が水素原子、メチル基、又はエチル基である上記(1)ないし(3)のいずれかの化合物；

(6) R^{101} が水素原子、 $C_1 \sim C_3$ のアルキル基、アリール基、又は置換基としてアリール基を有する $C_1 \sim C_2$ のアルキル基であり、 R^{102} 及び R^{103} がそれぞれ独立に水素原子、メチル基、エチル基、フェニル基、又はビリジル基である上記(1)ないし(5)のいずれかの化合物；

(7) R^{201} が水素原子、メチル基、4-ビリジルメチル基、ベンジル基、又はアセチル基であり、 R^{202} が水素原子、ハロゲン原子、メチル基、エチル基、ジメチルアミノメチル基、モルフォリノメチル基、又はベンジル基であり、mが0若しくは1であり、 R^{203} が水素原子、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基、又はベンジル基である上記(1)ないし(5)のいずれかの化合物；

(8) R^{301} が水素原子、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、ハロゲン原子を置換基として有していてもよく、酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた少なくとも1個のヘテロ原子を含有していてもよいアリール基若しくはエトキシカルボニル基を置換基として有する $C_1 \sim C_3$ のアルキル基、又はアセチル基であり、 R^{302} が水素原子、 $C_1 \sim C_3$ のアルキル基、又はフェニル基であり、 R^{303} 及び R^{304} が水素原子である上記(1)ないし(5)のいずれかの化合物；

【0058】(9) R^{401} が水素原子、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、ハロゲン原子を置換基として有していてもよく、酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれた少なくとも1個のヘテロ原子を含有していてもよいアリール基若しくはエトキシカルボニル基を置換基として有する $C_1 \sim C_3$ のアルキル基、又はアセチル基であり、 R^{402} が水素原子、 $C_1 \sim C_3$ のアルキル基、又はフェニル基であり、 R^{403} 及び R^{404} が水素原子である上記(1)ないし(5)のいずれかの化合物；

(10) R^{501} が水素原子、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基、置換基を有していてもよく、酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれる1個以上のヘテロ原子を有していてもよいアリール基である上記(1)から(5)のいずれかの化合物；

物；

(11) R^{501} が水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、ベンジル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、2-キノリルメチル基、シクロペンチル基、又はアセチル基である上記(1)から(5)のいずれかの化合物；

【0059】(12) R^{502} が水素原子、ハロゲン原子、メチル基、エチル基、ジメチルアミノメチル基、モルホリノメチル基、又はベンジル基であり、 R^{503} 、 R^{504} 、 R^{505} 、及び R^{506} がそれぞれ独立に水素原子又はメチル基であり、 p が0又は1であり、 R^{509} 及び R^{510} がそれぞれ独立に水素原子若しくはメチル基であるか、又は R^{509} が水素原子であり、 R^{510} が $C_1 \sim C_3$ アルキル基又はベンジル基である上記(10)又は(11)のいずれかの化合物；

(13) $-[C(R^{509})(R^{510})]_q-$ で表される基において q が0又は1であり、 R^{509} 及び R^{510} がそれぞれ独立に水素原子若しくはメチル基であるか、又は $-N(R^{511})-$ で表される基において R^{511} が水素原子、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基、又はベンジル基である上記(10)から(12)のいずれかの化合物；

(14) R^{503} 、 R^{504} 、 R^{505} 、及び R^{506} がそれぞれ独立に水素原子又はメチル基である上記(10)から(13)のいずれかの化合物；及び

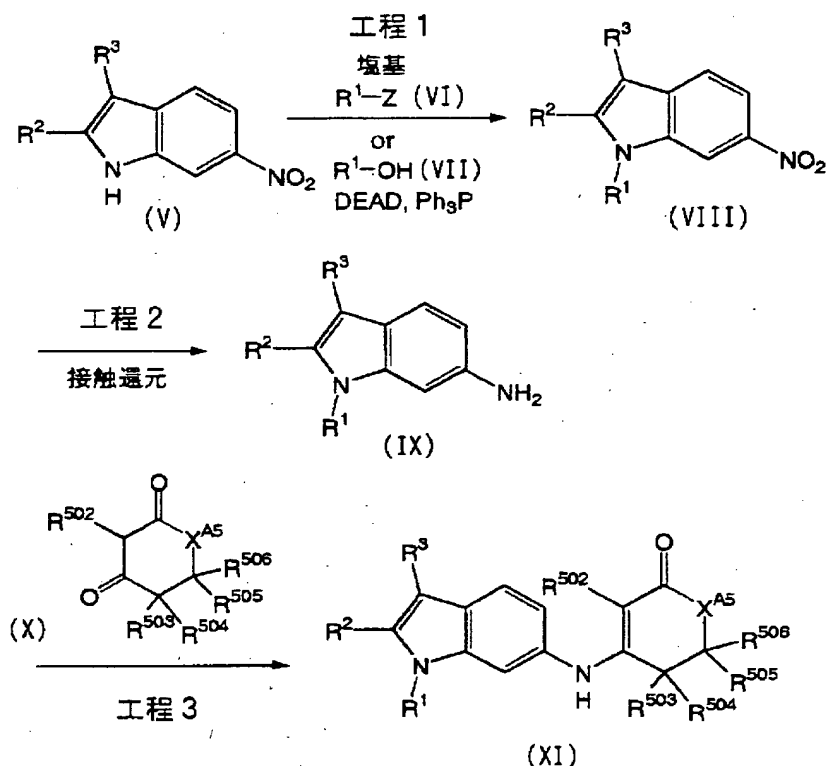
【0060】(15) R^{601} が水素原子、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、フェニル基、又はピリジル基であり、 R^{602} が2-ベンゾオキサゾリル基、又は上記一般式(A6-I) $[R^{603}$ 及び R^{604} がそれぞれ独立に水素原子、メチル基、エチル基、フェニル基、ベンジル基、フェネチル基、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、2-フリルメチル基、2-チエニルメチル基、2-キノリルメチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、2-(4-メチル-5-チアゾリル)エチル基、(1-メチル-2-インドリル)メチル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシル基、2-(モルホリニル)エチル基、 N -ベンジルピペリジル基、又は3-(3-ピリジル)プロピニル基である]で表される基であり、 R^{605} が α -ブチル基、シクロヘキシルメチル基、2-(3-ピリジル)ビニル基、フェニル基、ピリジル基、又はインドリル基である上記(1)ないし(5)のいずれかの化合物。

【0061】上記一般式(I)で表される化合物は不斉炭素原子を有しており、光学異性体又はジアステレオ異性体などの立体異性体が存在する。また、置換基としてアルケニル基を有する場合には、幾何異性体も存在する。純粋な形態の異性体、異性体の任意の混合物、ラセミ体などは、いずれも本発明の範囲に包含される。また、上記一般式(I)で表される化合物は塩の形態で存在することができる。塩としては生理学的に許容される塩が好ましい。塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、及びシユウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、 p -トルエンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。また、グリシン塩などのアミノ酸塩を用いることもできる。上記一般式(I)で表される化合物又はその塩は、水和物又は溶媒和物として存在する場合もあるが、これらの物質も本発明の範囲に包含される。溶媒和物を形成する溶媒の種類は特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、アセトン、酢酸エチル、クロロホルム等が挙げられる。

【0062】上記一般式(I)で表される化合物の製造方法は特に限定されないが、例えば、国際公開WO98/58901に記載の方法に準じて製造することが可能である。置換基Aとして(A1)ないし(A6)を有する化合物の製造方法は、それぞれ特開平10-59950号公報、特開平10-72415号公報、特開平10-120665号公報、国際公開WO98/04534、特願平9-366196号明細書、及び特願平11-59696号公報に記載されているので、当業者は、これらの刊行物を参照することにより、所望の置換基Aを有する本発明の化合物を容易に製造することができる。以下、本発明の化合物の製造方法の一例として、置換基A5を有する化合物の製造方法を具体的に説明するが、この一般的な製造方法と実施例の具体的な説明を参照しつつ、原料化合物、反応試薬、反応条件などを適宜選択することにより、さらに必要に応じて適宜の修飾ないし改変を加えることにより、上記一般式(I)に包含される化合物をいずれも製造可能であることは当業者に容易に理解されよう。

【0063】(A)上記一般式(I)の化合物のXが炭素原子である化合物の製造方法

【化11】



(スキーム中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{501} 、 R^{502} 、 R^{503} 、 R^{504} 、 R^{505} 、 R^{506} 、及び X^{A5} は前記と同義である)

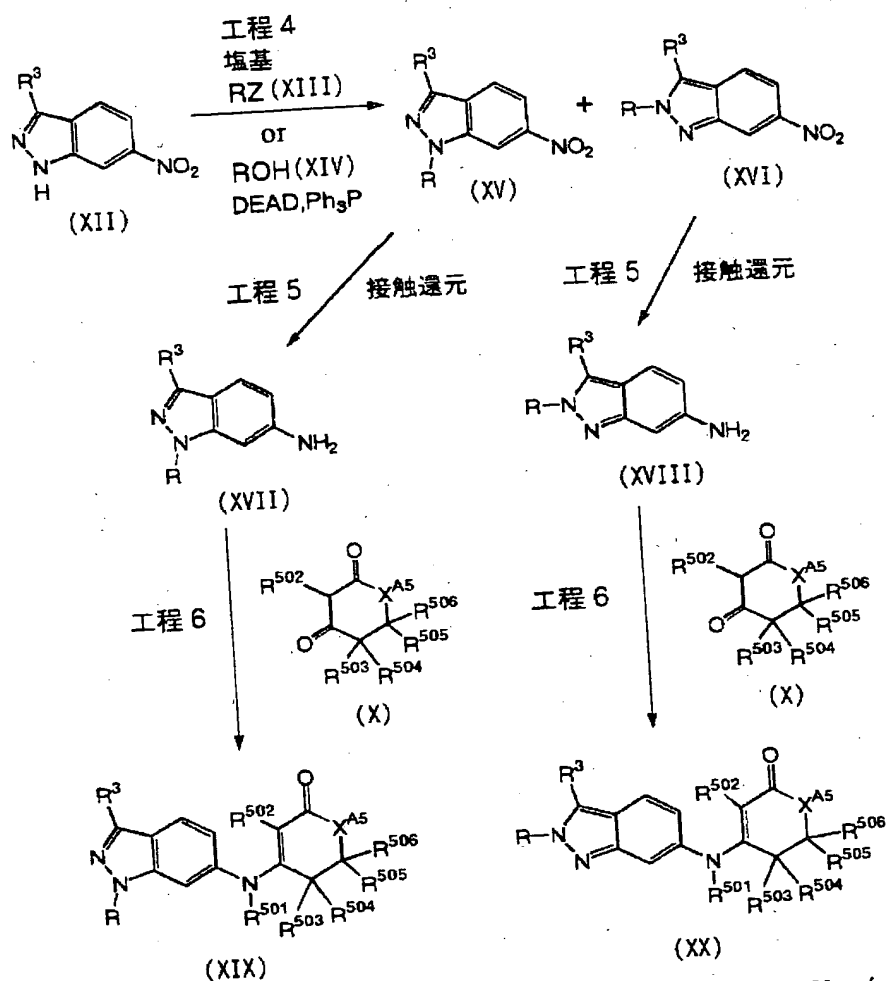
【0064】工程1：インドール誘導体(V)の窒素原子をアルキル化し、6-ニトロインドール誘導体(VIII)を合成する。アルキル化の方法としては、塩基(例えば炭酸カリウム、水素化ナトリウム等)存在下、ハロゲン化アルキル(R^1-Z)(VI)(式中、Zはハロゲン原子を示す。)を反応させる方法やアルコール誘導体(R^1-OH)(VII)を光延反応で反応させる方法等が挙げられる。この反応によって得られた化合物は公知の方法(例えば、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等)で精製できる。

【0065】工程2：6-ニトロインドール誘導体(VIII)を水素気流下(約1-10気圧の範囲の圧力)又は水素供給試薬(ギ酸アンモニウム、ギ酸ナトリウム、ギ酸カリウム、ギ酸リチウム、ギ酸等)により、触媒(Pd/C 、 PtO_2 等)存在下で還元を行い、6-アミノインドール誘導体(IX)を合成することができる。この反応の溶媒は反応を阻害しないようなものであればどのようなものでもよいが、例えば、エタノール、メタノール、水等が好ましい。この反応によって得られた化合物は公知の方法(例えば、結晶化、再結晶、クロマトグラ

フィー等)で精製できる。

【0066】工程3：6-アミノインドール誘導体(IX)と1,3-ジオン類(X)とを脱水縮合することにより、化合物(XI)を合成することができる。本反応は、無溶媒又は反応を阻害しない溶媒(例えばペンタン、ヘキサン等の脂肪族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド等)を用いて行うことができる。反応温度は特に限定されないが、通常室温から反応溶媒の沸点の間で行えばよい。また、場合により、縮合剤(例えば無水炭酸カリウム、無水炭酸ナトリウム、p-トルエンスルホン酸、塩化カルシウム、酢酸)を添加してもよい。反応溶媒として芳香族炭化水素(ベンゼン、トルエン等)を用いる場合、生成する水を共沸分離しながら行ってもよい。この反応によって得られた化合物は、公知の方法(例えば、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等)で精製できる。

【0067】(B)上記一般式(I)の化合物のXが窒素原子である場合の製造方法
【化12】



(スキーム中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{501} 、 R^{502} 、 R^{503} 、 R^{504} 、 R^{505} 、 R^{506} 、及び X^{A5} は前記と同義である)

【0068】工程4：6-ニトロインダゾール誘導体 (XII) の窒素原子をアルキル化し、化合物 (XV) 及び化合物 (XVI) を合成することができる。アルキル化の方法としては、先に示した工程1と同様の方法で行うことができる。反応に使用するハロゲン化アルキル (RZ) (XIII) やアルコール誘導体 (ROH) (XIV) の式中の R は先に示した R^1 又は R^2 と同義である。

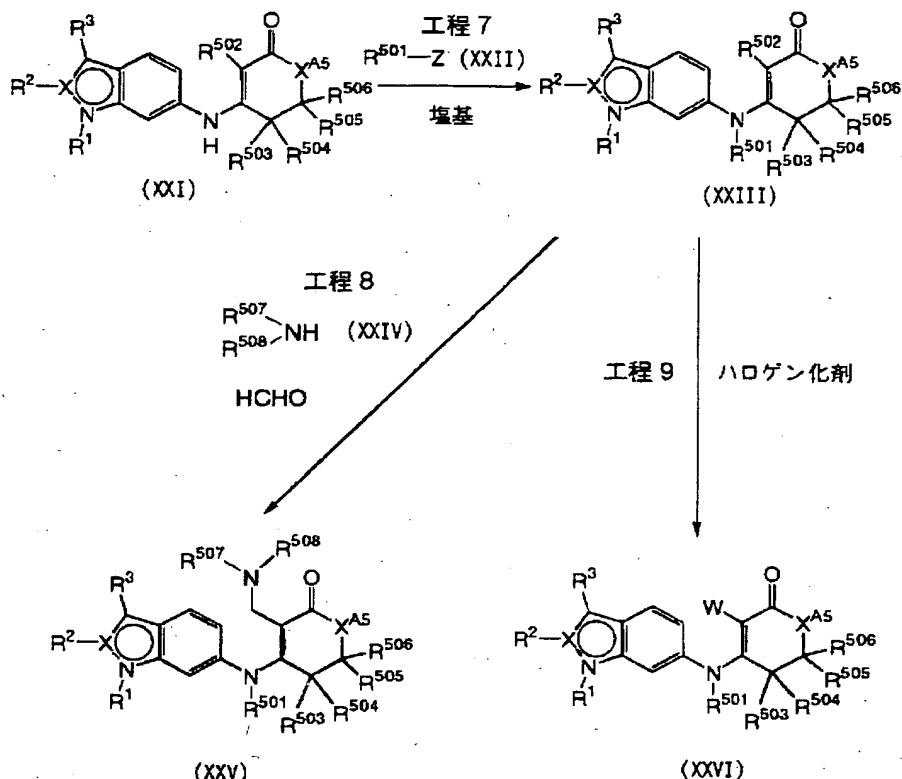
【0069】工程5：1-アルキル-6-ニトロ-1H-インダゾール誘導体 (XV) 及び2-アルキル-6-ニトロ-2H-インダゾール誘導体 (XVI) を工程2と同様の方法により、それぞれに対応する1-アルキル-6-アミノ-1H-インダゾール誘導体 (XVII) 及び2-

アルキル-6-アミノ-2H-インダゾール誘導体 (XVIII) に変換することができる。

【0070】工程6：工程3と同様の方法により、1-アルキル-6-アミノ-1H-インダゾール誘導体 (XVII) 及び2-アルキル-6-アミノ-2H-インダゾール誘導体 (XVIII) をジオン類 (X) と反応し、それぞれに対応する化合物 (XIX) 及び化合物 (XX) を合成することができる。

【0071】(C) 上記一般式 (I) の化合物の R^{501} が水素原子以外の化合物及び R^{502} がハロゲン原子又は下記一般式 (II)： (R^{507}) (R^{508}) $\text{N}-\text{CH}_2-$ である化合物の製造方法

【化13】



(スキーム中、R¹、R²、R³、R⁵⁰¹、R⁵⁰²、R⁵⁰³、R⁵⁰⁴、R⁵⁰⁵、R⁵⁰⁶、R⁵⁰⁷、R⁵⁰⁸、及びX^{A5}は前記と同義である)

【0072】工程7：化合物(XXI)に水素化ナトリウム等の塩基の存在下、ハロゲン化アルキル(R⁵⁰¹-Z)(XXII)(式中、Zはハロゲン原子を示す、)を反応させ、化合物(XXIII)を得ることができる。

【0073】工程8：特開昭49-85050号公報に記載の製造法に従い、化合物(XXIII)のR⁵⁰²が水素原子の化合物と、アミン類(XXIV)及びホルムアルデヒドより反応系中で生成されるアミノアルコールとを反応させ、化合物(XXV)を合成することができる。得られた化合物は、公知の方法(例えば、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等)で精製できる。

【0074】工程9：化合物(XXIII)のR⁵⁰²が水素原子の化合物とハロゲン化剤とを反応させ、Wがハロゲン原子である化合物(XXVI)を合成することができる。ハロゲン化剤としては、N-クロロこはく酸イミド、N-ブロモこはく酸イミド、N-ヨードこはく酸イミドを用いることができる。溶媒は反応を阻害しないようなものであればどのようなものでもよいが、例えば、エタノール、メタノール、水等が好ましい。この反応によって得られた化合物は公知の方法(例えば、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等)で精製できる。なお、工程7と工程8、工程7と工程9は順序を変えても目的化合物の合成を行うことができる。

【0075】上記スキーム中で用いられる原料化合物は、市販品を入手できるか、又は当業者が公知の方法若

しくはその変法の組み合わせにより容易に合成できる。上記スキーム中のジオン類(X)は公知の方法(特開昭59-25392号公報、特開昭61-57583号公報、米国特許3671589等)を利用して製造することもできる。また、ニトロ化合物については、以下の公知の方法[Chemical Abstracts, 65, 2245(1966)等]を利用することもできる。各工程で得られた合成中間体は、精製を行わずに次の工程に用いる場合もある。原料として用いられる化合物や生成物の1又は2以上の官能基を保護することにより、効率よく目的物を得られる場合がある。有機合成化学で常用される保護基の導入及び脱離法は、例えば、プロテクトィブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン(T.W.Greene)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons, Inc.) (1981年)に詳細に記載されており、当業者は適宜の保護基を選択することが可能である。

【0076】式(I)で表される化合物はホスホジエステラーゼIVに対する阻害作用を有しており、ホスホジエステラーゼIVが関与する各種の疾患の治療及び/又は予防のための医薬の有効成分として有用である。ホスホジエステラーゼIVが関与する疾患としては、例えば、皮膚炎(アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、乾癬、又は蕁麻疹など)などの炎症性疾患、喘息、多発性硬化症やリューマチ等の自己免疫疾患などを挙げることができる。本発明の医薬の有効成分としては、上記式(I)で表される化合物、その立体異性体(光学活性体又はジアステレ

オ異性体など)、及び生理学的に許容されるそれらの塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を用いることができる。上記物質を医薬としてそのまま投与してもよいが、通常は、上記物質とともに薬学的に許容される製剤用添加物を用いて医薬組成物を製造して投与することが望ましい。

【0077】医薬組成物の形態は特に限定されないが、有効成分である物質の物理化学的性質、投与経路、投与計画等によって適宜決定することができる。経口投与に適する医薬組成物として、例えば、顆粒剤、散剤、錠剤、丸剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、又は液剤等を利用することができる。非経口投与に適する医薬組成物としては、例えば、注射剤（静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与用など）、点滴剤、吸入剤、エアゾール剤、点耳剤、点鼻剤、点眼剤、坐剤、軟膏剤、クリーム剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、経皮投与用テープ剤、貼付剤などを挙げることができる。凍結乾燥形態などの粉末状で提供された注射剤又は点滴剤を、用時に溶解して用いてもよい。もっとも、本発明の医薬の形態は、上記の医薬組成物の形態に限定されることはない。

【0078】製剤用添加物の種類は特に限定されず、有機又は無機、あるいは固体又は液体の製剤用添加物を用いることができるが、所望の医薬の製造の適する製剤用添加物は、医薬組成物の形態に応じて当業者が適宜選択できる。例えば、経口投与用の医薬組成物の場合には、乳糖、ブドウ糖、エリスリトール、コーンスターチ、シロ糖などの賦形剤、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロースなどの崩壊剤、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、硬化油などの滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ゼラチン、アラビアゴムなどの湿潤剤、その他必要に応じて界面活性剤、矯味剤などを用いることができる。非経口用の医薬組成物の場合には、水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、寒天、トラガントガムなどの希釈剤を用いて、必要に応じて溶解補助剤、緩衝剤、保存剤、香料、着色剤などを使用することができる。医薬組成物の調製方法は常法によればよい。

【0079】本発明の医薬の投与量は、経口投与により用いる場合には、一般に、成人に対して一日あたり0.01~1000mg（有効成分重量）であり、好ましくは0.01~100mg（有効成分重量）である。上記の投与量を一日1回、又は適当な間隔を置いて一日に2回から3回に分けて投与してもよいし、数日おきに投与してもよい。注射剤として用いる場合には、成人に対して1回量0.001~100mg（有効成分重量）を連続投与又は間欠投与することが好ましい。また、外用剤

として用いる場合には、成人に対して有効成分濃度0.01~1.0重量%程度を含む基剤を一日1回~数回患部に塗布すればよい。上記に例示した投与量は、疾患の種類、患者の年齢及び病状、同時投与する医薬の有無等により適宜増減することが好ましい。

【0080】

【実施例】以下、本発明を実施例、参考例、及び試験例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例、参考例、及び試験例に限定されることはない。

＜参考例1＞

1-シクロペンチル-6-ニトロ-1H-インダゾール及び2-シクロペンチル-6-ニトロ-2H-インダゾールの合成
アルゴン気流下、水素化ナトリウム（60%）（1.35g, 33.71mM）を懸濁した無水N,N-ジメチルホルムアミド溶液15mLに0℃で6-ニトロインダゾール（5.00g, 30.6mM）を溶解した無水N,N-ジメチルホルムアミド溶液35mLを加えた後、室温で30分攪拌した。次いで、プロモシクロペンタン（5.94g, 39.84mM）を加え、室温で24時間攪拌した。反応液を酢酸エチル200mLで希釈し、水（70mLで5回）、飽和食塩水（70mLで1回）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を濾過し、濾液を減圧下濃縮し褐色油状物を得た。この油状物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂, 14-20%酢酸エチル/ヘキサン）により分離し、1-シクロペンチル-6-ニトロ-1H-インダゾール（2.87g, 40.5%、低極性の異性体）、2-シクロペンチル-6-ニトロ-2H-インダゾール（3.41g, 48.2%、高極性の異性体）を得た。

【0081】1-シクロペンチル-6-ニトロ-1H-インダゾール

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.74-1.87 (2H, m), 1.96-2.06 (2H, m), 2.15-2.29 (4H, m), 5.09 (1H, quintet, J=7.08Hz), 7.82 (1H, dd, J=8.79, 0.73Hz), 8.00 (1H, dd, J=8.79, 1.95Hz), 8.11 (1H, s), 8.45 (1H, m)
2-シクロペンチル-6-ニトロ-2H-インダゾール
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.76-1.87 (2H, m), 1.95-2.06 (2H, m), 2.17-2.26 (2H, m), 2.30-2.39 (2H, m), 5.01 (1H, quintet, J=7.32Hz), 7.74 (1H, dd, J=9.28, 0.73Hz), 7.89 (1H, dd, J=9.28, 1.95Hz), 8.08 (1H, d, J=7.32Hz), 8.72 (1H, dd, J=1.95, 0.98Hz)

【0082】＜参考例2＞

1-シクロヘキシルメチル-6-ニトロインドールの合成

アルゴン気流下、水素化ナトリウム(60%)(0.27g, 6.78mM)を懸濁した無水N,N-ジメチルホルムアミド溶液1.5mLに0℃で6-ニトロインドール(0.50g, 3.08mM)を溶解した無水N,N-ジメチルホルムアミド溶液35mLを加えた後、室温で30分攪拌した。次いで、ブロモメチルシクロヘキサン(0.47g, 3.39mM)を加え、室温で24時間攪拌した。反応液を酢酸エチル20mLで希釈し、水(7mLで5回)、飽和食塩水(7mLで1回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を濾過し、濾液を減圧下濃縮し褐色油状物を得た。この油状物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, 11-25%酢酸エチル/ヘキサン)により分離し、1-シクロヘキシルメチル-6-ニトロインドール(0.44g, 41.6%)を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.00-1.06(2H, m), 1.14-1.26(3H, m), 1.52-1.74(5H, m), 1.84-1.89(1H, m), 4.02(2H, d, J=7.32Hz), 7.34(1H, d, J=2.93Hz), 7.65(1H, d, J=8.79Hz), 8.00(1H, dd, J=8.79, 1.71Hz), 8.32(1H, d, J=1.71Hz)

【0083】＜参考例3＞

6-アミノ-1-シクロペンチル-1H-インダゾールの合成

1-シクロペンチル-6-ニトロ-1H-インダゾール(0.55g, 2.38mM)の乾燥メタノール(6mL)溶液に、10%Pd/C(55mg)及びギ酸アンモニウム(0.67g, 10.70mM)を加え、室温で3時間攪拌した。反応溶液を多孔質珪藻土(商品名:セライト、和光純薬社製)で濾過し、濾液を減圧下濃縮した後、得られた残渣に塩化メチレン(15mL)及び水(5mL)を加え振盪し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機溶液を濾過し、濾液を減圧濃縮し、淡橙色油状の粗生成物(0.46g, 97.1%)を得た。得られた生成物は十分な純度を有しており、精製することなく次工程に使用することができる。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.66-1.77(2H, m), 1.91-2.01(2H, m), 2.08-2.19(4H, m), 3.83(2H, brs), 4.81(1H, quintet, J=7.32Hz), 6.56(1H, dd, J=8.55, 1.95Hz), 6.60(1H, m), 7.47(1H, dd, J=8.55, 0.49Hz), 7.81(1H, s)

【0084】参考例3と同様にして以下の参考例4-5

の化合物を得た。

＜参考例4＞

6-アミノ-2-シクロペンチル-2H-インダゾールの合成

原料化合物: 2-シクロペンチル-6-ニトロ-2H-インダゾール

標記化合物の性状及び収率: 淡橙色結晶(収率: 100%)

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.69-1.80(2H, m), 1.88-1.98(2H, m), 2.10-2.19(2H, m), 2.21-2.30(2H, m), 3.72(2H, brs), 4.84(1H, quintet, J=7.32Hz), 6.58(1H, dd, J=8.79, 1.95Hz), 6.83(1H, m), 7.44(1H, d, J=8.79, 0.73Hz), 7.80(1H, s)

【0085】＜参考例5＞

6-アミノ-1-シクロヘキシルメチルインドールの合成

原料化合物: 1-シクロヘキシルメチル-6-ニトロインドール

標記化合物の性状及び収率: 暗褐色油状物(収率: 100%)

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 0.93-1.02(2H, m), 1.13-1.25(3H, m), 1.58-1.71(5H, m), 1.77-1.86(1H, m), 3.63(2H, br), 3.81(2H, d, J=7.08Hz), 6.34(1H, d, J=3.17Hz), 6.55(1H, d, J=8.30, 1.71Hz), 6.62(1H, d, J=1.71Hz), 6.86(1H, d, J=3.17Hz), 7.39(1H, d, J=8.30Hz)

【0086】＜実施例1＞

3-(1-シクロペンチル-1H-インダゾール-6-イル)アミノ-2-シクロペンテン-1-オンの合成

6-アミノ-1-シクロペンチル-1H-インダゾール

(0.46g, 2.31mM)、1,3-シクロペンタンジオン(97%)(0.23g, 1.36mM)及びp-トルエンスルホン酸(50mg)を乾燥ベンゼン(10mL)に溶解し、生成する水を除去しながら3時間還流した。反応液を室温まで冷却し、そのまま一晩放置した。析出した結晶を吸引濾取し、真空ポンプにより乾燥し、淡黄色結晶の標記化合物(0.59g, 91.2%)を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.73-1.81(2H, m), 1.95-2.03(2H, m), 2.14-2.19(4H, m), 2.51-2.54(2H, m), 2.81-2.84(2H,

m)、4.89 (1H, quintet, $J=7.32$ Hz)、5.76 (1H, s)、6.81 (1H, br s)、6.87 (1H, dd, $J=8.55$, 1.71 Hz)、7.28 (1H, br)、7.68 (1H, d, $J=8.55$ Hz)、7.96 (1H, s)

【0087】実施例1と同様にして以下の実施例2-3の化合物を得た。

<実施例2>

3-(2-シクロペンチル-2H-インダゾール-6-イル)アミノ-2-シクロペンテン-1-オンの合成
原料化合物: 6-アミノ-2-シクロペンチル-2H-インダゾール

標記化合物の性状及び収率: 淡橙色結晶 (収率: 100%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.74-1.81 (2H, m)、1.92-2.02 (2H, m)、2.13-2.22 (2H, m)、2.27-2.35 (2H, m)、2.48-2.51 (2H, m)、2.80-2.84 (2H, m)、4.93 (1H, quintet, $J=7.32$ Hz)、5.66 (1H, s)、6.93 (1H, dd, $J=8.79$, 1.71 Hz)、6.94 (1H, brs)、7.45 (1H, br)、7.63 (1H, d, $J=8.79$ Hz)、7.96 (1H, s)

【0088】<実施例3>

3-(1-シクロヘキシルメチルインドール-6-イル)アミノ-2-シクロペンテン-1-オンの合成
原料化合物: 6-アミノ-1-シクロヘキシルメチルインドール

標記化合物の性状及び収率: 淡褐色結晶 (収率: 65.5%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.94-1.03 (2H, m)、1.14-1.21 (3H, m)、1.57-1.72 (5H, m)、1.77-1.84 (1H, m)、2.48-2.51 (2H, m)、2.77-2.80 (2H, m)、3.89 (2H, d, $J=7.08$ Hz)、5.59 (1H, s)、6.47 (1H, d, $J=3.17$ Hz)、6.74 (1H, br)、6.87 (1H, dd, $J=8.30$, 1.71 Hz)、7.08 (1H, d, $J=3.17$ Hz)、7.16 (1H, brs)、7.57 (1H, d, $J=8.30$ Hz)

【0089】<実施例4>

錠剤の製造

30gの3-(1-シクロペンチル-1H-インダゾール-6-イル)アミノ-2-シクロペンテン-1-オン、乳糖253g、トウモロコシデンプン63g、低置換ヒドロキシプロピルセルロース40g、ステアリン酸カルシウム4gを混和し、通常の方法で圧縮して各錠剤が前記化合物10mgを含むように錠剤を製造した。

【0090】<実施例5>

カプセル剤の製造

30gの3-(1-シクロペンチル-1H-インダゾール-6-イル)アミノ-2-シクロペンテン-1-オン、乳糖260g、トウモロコシデンプン66g、ステアリン酸カルシウム4gを混和した後、通常の方法でゼラチンカプセルに充填し、各カプセルが前記化合物10mgを含むようにカプセル剤を製造した。

【0091】<実施例6>

吸入剤の製造

3-(1-シクロペンチル-1H-インダゾール-6-イル)アミノ-2-シクロペンテン-1-オンをよく粉砕し、粒子径を1~5 μm としたもの0.15gと乳糖(325メッシュ、ディー・エム・ブイ社製)60gを混和した後、通常の方法でカプセルに充填し、各カプセルが前記化合物50 μg を含むように吸入剤を製造した。吸入は粉末吸入容器にカプセルを装填して行う。

【0092】<実施例7>

軟膏剤の製造

3-(1-シクロペンチル-1H-インダゾール-6-イル)アミノ-2-シクロペンテン-1-オン100mg、オリーブ油20g及び白色ワセリン79.9gを無菌条件下で混和して、軟膏剤を製造した。

【0093】<試験例1>

ホスホジエステラーゼ (PDE) の分離及びPDE阻害活性の測定
化合物のPDE阻害活性及び選択性を調べるためにI型、III型、IV型、及びV型の4種類のPDEアイソザイムを準備した [Trends Pharmacol. Sci., 12, 19-27 (1992)]。I型PDEはシグマ社より購入したものをを用いた。また、III型、IV型及びV型のPDEアイソザイムはラットより採取した血小板 (III型及びV型) 又は好中球 (IV型) から部分精製した。各酵素源を20mMピストリス、EDTA (エチレンジアミン4酢酸) 2mM、PMSF (フェニルメチルスルフォニルフルオリド) 0.1mM、2-メルカプトエタノール5mM、ペプスタチン0.001mM、ロイペプチン0.01mMを含む緩衝液 (pH6.5) 中でホモジナイズし、30,000 \times Gで30分間遠心して得られた遠心上清をイオン交換カラム (商品名: Qセファロースファーストフロー、ファルマシア社製) にかけて、0~1Mの酢酸ナトリウムで溶離した。部分精製したアイソザイムは各々既知の選択的阻害剤の効果を調べることによって同定した。

【0094】被検物質をDMSO (ジメチルスルホキシド) 中に溶解し、5mMの塩化マグネシウムを含む50mMトリス塩酸緩衝液中に添加した。この反応液に上記のPDEアイソザイム及び $^3\text{H-cAMP}$ (III型、IV型PDEのとき) 又は $^3\text{H-cGMP}$ (I型、V型PDEのとき) を基質として加え、30℃で30分間反応させ

た。反応液を100℃の沸騰液中に5分間浸漬することによって反応を停止した。PDEによって生成したヌクレオチドは5'-ヌクレオチダーゼで³H-アデノシン又は³H-グアノシンに分解し、未反応の基質と反応生成物はイオン交換カラム(商品名: QAEセファデックス、ファルマシア社製)を通して分離した。溶出した³H-ヌクレオチドの放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。各被検物質の阻害活性はIC₅₀値(M)で表し、IV型に対する阻害活性は10 μ M~10nMの範囲の値を示した。また、各被検物質のI型、II型、V型に対する阻害活性はIV型に対する阻害活性の10分の1以下であった。

【0095】<試験例2>

マウスTPA誘発耳介浮腫抑制作用

5週齢のICR系雄性マウスを一群7~8匹として用いた。起炎剤として2 μ gのTPA(phorbol 12-myristate; SIGMA社)を含むアセトン溶液20 μ lをマウスの右耳介の両面に塗布し、反応を惹起した。被検物質0.1mgをテトラヒドロフラン-メタノール混合液(混合比1:1)20 μ lに溶解し、この溶液(20 μ l)をTPA塗布直後に右耳介に塗布した。TPA塗布6時間後、マウスを屠殺し、右耳介を直径6mmのパンチで打ち抜き重量を測定した。溶媒対照群の浮腫率を100%とし、被検物質による浮腫抑制率を求めたところ、浮腫抑制作用が認められた。

【0096】<試験例3>

抗原誘発気道収縮抑制作用(抗喘息作用)

ハートレイ系雄性モルモットに卵白アルブミン(OA)を35mg筋肉内投与して感作し、4日後に同様に追加感作を行った。初回感作から25~29日後、ペントバルビタール麻酔したモルモットに気管カニューレを挿入して人工呼吸を施した。Konzett-Roessler法により気道抵抗をモニターし、OA0.2mg/kg静脈内投与で惹起される気道抵抗の増加を調べた。被検物質はポリエチレングリコール400に溶解して抗原投与の10分前に静脈内投与し、本発明化合物の効果を調べたところ、気道収縮抑制作用が認められた。

【0097】<試験例4>

急性毒性

本発明の化合物を0.5%カルボキシシメチルセルロース-ナトリウムを含む生理食塩水に懸濁してddy系雄性マウスに腹腔内投与し、翌日生死を観察した。30mg/kgの投与量で死亡例が認められた被検物質はなかった。

【0098】

【発明の効果】式(I)で表される本発明の化合物は優れたPDE IV阻害作用を有しており、喘息、皮膚炎等の炎症性疾患、多発性硬化症やリウマチ等の自己免疫疾患などの治療及び/又は予防のための医薬の有効成分として有用である。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁷ 識別記号
A61K 31/415 604
31/50 601
31/535 601
C07D 231/56
// C07D 403/04
413/04

F I テーコード(参考)
A61K 31/415 604
31/50 601
31/535 601
C07D 231/56 Z
403/04
413/04

(72)発明者 山名 研司郎
埼玉県大宮市北袋町1-346 日研化学株式会社大宮研究所内
(72)発明者 ▲高濱▼ あかね
埼玉県大宮市北袋町1-346 日研化学株式会社大宮研究所内

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB01 CC22 CC28 CC54
DD06 DD11 DD22 EE01
4C086 BC13 BC37 GA08 GA09 MA04
NA14 ZA59 ZB11 ZC20
4C204 BB01 CB03 DB01 DB02 EB02
FB06 GB32

